Volume LI Roma, 1° Gennaio - 1° Febbraio 1944-XXII Num. 1-2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale del Littorio in Roma

Laboratorio centrale di ricerche cliniche

Direttore: Prof. T. De Sanctis Monaldi

Dott. Paolo Santambrogio Dott. Giuseppe Lapponi

Valore pratico delle sierodiagnosi con i vari antigeni del B. tifo e del paratifo B.

I. - Scopo e limiti del lavoro.

Le osservazioni ricavate applicando al materiale di un grande ospedale l'analisi dei ricettori batterici per la sierodiagnosi dell'infezione tifosa, secondo le tecniche oggi più particolarmente raccomandate, costituiscono l'oggetto di questo lavoro.

Sono state prese in considerazione: la sieroagglutinazione con l'antigene tifoso somatico tipo « O » e ciliare tipo « H », la sieroreazione per l'antigene Vi per mezzo della deviazione del complemento, la sieroagglutinazione con la Salmonella Moscow di Fischer (o B. N. 2) e comparativamente la sieroagglutinazione eseguita con le normali sospensioni batteriche; ciò allo scopo di poter valutare su un notevole numero di casi non previamente selezionati la portata pratica e gli eventuali vantaggi dei detti metodi rispetto ai seguenti punti:

1) semplicità di manipolazione;
2) facilità di lettura;
3) precocità di diagnosi;
4) specificità;
5) sensibilità.

Potrebbero ormai sembrare oziose alcune di tali questioni, oggi che da tante parti e da tanto autorevoli fonti viene raccomandato l'impiego degli

antigeni frazionati come base di una tecnica « standard » per la reazione di Widal, tecnica che è stata internazionalmente fissata e regolata nei più minuti particolari; vedremo subito, invece, come esse possano essere tuttora oggetto di ulteriori precisazioni non appena si passi ad applicare tali metodi su larga e varia base casistica, come avviene appunto nei grandi ospedali; e come esse acquistino particolare interesse ed attualità oggi che, per opera di Istituti sieroproduttori, alcuni degli antigeni surricordati vengono messi in commercio in forma stabile e pratica, alla portata di tutti i laboratori di sierologia e stanno quindi (uscendo dalla cerchia relativamente ristretta di Istituti specializzati) per entrare veramente nella pratica corrente.

2. - Cenni riassuntivi sulla storia dell'argomento.

Ci sembra inutile soffermarci qui troppo particolareggiatamente sulla questione della struttura antigena del bacillo tifico, perchè la si può trovar trattata con la necessaria ampiezza in numerosissimi articoli, per i quali rimandiamo alla bibliografia.

Riassumiamo solo in breve quanto oggi è comunemente accettato.

Nel bacillo tifico (Eberthella Typhi) in fase S, liscia, si distinguono tre antigeni: un antigene localizzato nelle ciglia batteriche — antigene H — e due antigeni localizzati nel corpo del batterio, l'antigene somatico propriamente detto, O, e l'antigene Vi; questo ultimo si ammette, per varie ragioni, che sia stratificato alla periferia del germe, benchè solo di rado in strato continuo. Mentre l'antigene ciliare H è certamente di natura proteica, per quanto riguarda gli altri due antigeni, è interessante nozione di recente introdotta che essi siano costituiti da un complesso glucido-lipidico avente valore di *antigene completo;* benchè ad esso siano estranee le proteine (Boivin e Mesrobeanu, 1935-36).

L'antigene somatico O del bacillo tifico non è strettamente specifico, essendo identico, fra l'altro, all'antigene somatico del bacillo di Gärtner. L'antigene ciliare H del bacillo tifico è invariabile — non dà cioè mai luogo a dissociazioni di fase nel senso di Andrews con la comparsa di agglutinogeni aspecifici comuni ad altri germi del gruppo; si dice, cioè che, rispetto al suo antigene ciliare, il b. Typhi è un batterio *monofasico specifico.*

L'antigene V., finalmente, la cui storia incomincia con le segnalazioni del Felix (1934), e che sembra essere esponente della virulenza del germe, è presente solo in alcuni ceppi, con una frequenza che varia enormemente a seconda dei diversi autori (Felix, Krikorian, Molina).

Quando è presente, si ritiene che sia stratificato alla periferia del germe, in modo da mascherare più o meno completamente l'antigene O; per tal modo, un ceppo tipo Vi atrico, sottoposto all'azione di un comune siero agglutinante, non mostrerà agglutinazione alcuna, perchè l'antigene O così « schermato » non risentirà l'azione delle agglutinine anti O (le sole agglutinine somatiche presenti nei sieri comuni che sono preparati in genere con ceppi di collezione privi di antigene Vi).

Per quanto riguarda la reazione di Widal; si nota che la presenza dei tre suddetti antigeni nel germe infettante contribuisce a stimolare la produzione dei tre corrispondenti anticorpi; e purtuttavia la reazione di Widal può in date occasioni riuscire negativa. Ciò si è interpretato supponendo fenomeni di iniezione reciproca delle varie frazioni antigeni nelle sospensioni batteriche e si è trovato che a volte, cimentando il siero di malati coi singoli

antigeni separati, si possono avere reazioni positive laddove era fallita la comune reazione di Widal.

Partendo da queste acquisizioni, fu proposta nel 1937 dal Felix e Collaboratori — (dopo un interessante *referendum* comparativo fra vari Laboratori sierologici europei, che mise in luce vistose divergenze di tecnica, di lettura e quindi di risultati coi comuni metodi (1), — una reazione da eseguire separatamente sugli antigeni O ed H secondo una tecnica-tipo, reazione chiamata « sierodiagnosi qualitativa ».

La sierodiagnosi qualitativa secondo Felix e Collaboratori ha incontrato subito molto favore, sia per la maggiore uniformità di procedimento e di lettura che in tal modo veniva a raggiungersi nei vari laboratori, sia perchè fu generale impressione che affinando in tal modo la ricerca degli anticorpi del siero dei malati si potesse ricavare un maggior numero di dati discriminativi, utili ai fini della diagnosi. L'analisi dei ricettori batterici permetterebbe infatti di sceverare le reazioni immunitarie del soggetto vaccinato (predominio della agglutinazione tipo H) da quella del soggetto con malattia in atto (presenza di agglutinine anti O; secondo Bonomini, anche nel vaccinato, la presenza di tali agglutinine a titolo superiore ad 1/40 dopo 2-3 mesi dalla vaccinazione, depone per l'esistenza di infezione attuale poichè di norma entro tale periodo esse si attenuano rapidamente); permetterebbe di aumentare di un poco la precocità di diagnosi, poichè nei malati le agglutinine anti O compaiono più precocemente che le anti H (la cui azione prevale nella comune reazione di Widal).

In Italia molti autori si sono insistentemente pronunciati in favore di tale tipo di ricerca (Bonomini, Carlinfanti, Checcacci, Giovanardi ecc.) ma non sono mancate anche autorevoli voci in contrario; così mentre il Giovanardi recentemente scriveva (2) che « si può considerare ormai chiusa la discussione sulla maggior convenienza dell'uso dei germi vivi e dei germi uccisi riferendosi all'analisi qualitativa delle agglutinine, quasi in pari tempo il Puntoni, in una sua aggiornata ed accuratissima rivista sintetica (3), ammoniva che trasportando tali reazioni nella pratica corrente, alla diminuita possibilità di alcuni errori fa riscontro l'aumentata possibilità di altri nuovi, inerenti sia alla maggior complicazione tecnica, sia alla maggior sensibilità del metodo; e che in genere i vantaggi rispetto alla comune Widal sono di entità piuttosto modesta, quando quest'ultima sia correttamente eseguita e si disponga di buoni ceppi in fase liscia, ben controllati. La questione, quindi, almeno per ciò che riguarda l'applicazione pratica di detti metodi nei comuni laboratori di ricerche a scopo clinico è tuttora possibile di essere riesaminata e discussa; ed è ciò che ci siamo proposti di fare col presente lavoro.

Quanto all'uso di antigene Vi nella sierodiagnostica corrente, esso è stato per molti anni ostacolato da difficoltà tecniche inerenti alla particolare labilità di questo antigene che non è facile ottenere allo stato puro ed in forma stabile; anche le sospensioni di b. tifico ricche di antigene Vi diventano infatti rapidamente Vi inagglutinabili sotto l'azione del formolo, dell'antiformina ed anche dell'invecchiamento e del calore. Studiosi italiani hanno però dimostrato (Giovanardi, Checcacci, Carlinfanti) che per l'azione

(1) Felix A. e Gardner D., in Bull. Organ. Hyg. Société des Nations, vol VI, extr. 7.
(2) Riv. Bioterap. Immunol., 15 luglio 1942.
(3) Diagn. e Tecn. Labor., 5 giugno 1941.

degli agenti predetti l'antigene Vi non scompare dalle sospensioni microbiche, ma si libera dai germi e passa in soluzione (in varia misura) nel mestruo (1). Partendo da queste osservazioni, tutte le difficoltà inerenti all'uso di questo antigene sono state presto risolte per due vie diverse: o fissando l'antigene Vi nella compagine batterica per mezzo dell'acetone, come hanno proposto Giovanardi e Checcacci, che per questa via hanno ottenuto sospensioni Vi-agglutinabili di assoluta stabilità per la durata di parecchi mesi, o utilizzando tale antigene allo stato soluto nel liquido di sospensione, dove si può dimostrarlo presente per mezzo della deviazione del complemento. Tale metodo è stato messo a punto dal Carlinfanti, che ha anche posto in commercio un suo antigene solubilizzato per mezzo del calore e sicuramente stabile, da usarsi appunto con là deviazione del complemento. Questa tecnica sembra dare migliori risultati che non l'agglutinazione stessa, per lo meno in certi casi (ricerca dei portatori, secondo Checcacci e Fusaroli).

Noi ci siamo serviti precisamente dell'antigene Carlinfanti ed abbiamo sperimentato a scopo clinico le primissime serie di esso che sono entrate in commercio nel '42.

3. - Raccolta del materiale e dei dati.

Sono stati esaminati n. 300 sieri, provenienti per la maggior parte da ammalati degenti nell'Ospedale del Littorio e in minor parte forniti da medici privati o da altri ospedali, per chiarire dubbi diagnostici.

Desideriamo sottolineare che l'importanza numerica di questo gruppo di casi deriva da due fattori:

a) dalla completezza delle indagini (batteriologiche, sierologiche comparate e cliniche) a cui essi sono stati singolarmente sottoposti per trarne il massimo di indicazioni utili;

b) dall'essere buona parte di essi ciò che noi chiamiamo « casi limite », cioè casi in cui insorgano difficoltà varie di lettura e di interpretazione (forte agglutinazione di gruppo, paraagglutinazione, fenomeno paradosso, scarsa o tardiva comparsa di agglutinine, discordanza fra i vari antigeni ecc.).

Appunto su questi casi-limite conviene portare sempre maggiormente l'attenzione; con ciò riteniamo di seguire un giusto criterio direttivo per saggiare tutte le possibilità di errore — oltre i vantaggi — di nuovi metodi diagnostici in confronto con altri già noti e sperimentali; criterio che è stato particolarmente propugnato e seguito in questi ultimi tempi dal De Sanctis e Orsini nel corso delle loro ricerche comparate sulle micro-sieroreazioni della sifilide.

È chiaro che lo studio di un tale gruppo di casi ha ben altro valore indicativo di quello che ci può dare, per esempio, lo studio di un gruppo di casi di sospetti tifosi in periodo di epidemia, raffrontati con un gruppo di soggetti sicuramente indenni. È facile, ma sembra a noi poco istruttivo, raggiungere grosse cifre statistiche lavorando su simili partite di malati selezionati; avviene ciò che avvenne quando si volle sperimentare, p. e., la reazione di Ide su migliaia di luetici accertati, ricoverati in reparti dermoceltici; furono tratte conclusioni unilaterali che si dimostrarono poi prive di valore, anzi fuorvianti, per la pratica corrente.

I sieri da noi saggiati provenivano solo in parte da pazienti fondatamente sospetti di tifo, in media all'inizio del secondo settenario di malattia:

(1) Come oggi si dice, passa in stato di maggiore « disponibilità ».

da molti reparti ci veniva invece inviato sistematicamente il siero per la Widal in ogni caso di febbre senza apparenti localizzazioni e protratta oltre sei-sette giorni. Sia o no questo un criterio accettabile, certo esso è seguito abitualmente da molti medici nella loro pratica e perciò non si può non tenerne conto; tanto è vero che appunto in questi gruppi di sieri abbiamo potuto cogliere vari e interessanti fenomeni di aspecificità.

Di molti pazienti ci fu inviato più volte successivamente il siero, in modo da cogliere l'inizio della comparsa delle agglutinine. Di solito è stata prelevata contemporaneamente l'emocoltura e spesso ripetuta in serie con gli stessi criteri.

L'esame delle feci è stato praticato per lo più in corso avanzato di malattia, all'inizio della defervescenza; e, come per legge, ripetuto per almeno tre volte in caso di pregresso reperto positivo per germi del gruppo tifo-paratifo.

Da questo studio abbiamo cercato di escludere malati in corso di trattamento curativo vaccinico, perchè come appare da altri studi in corso di esecuzione, nonchè da alcuni dei casi qui riportati, ciò altera notevolmente lo stato immunitario dell'organismo e rende di difficile interpretazione i quadri sierologici.

4. - Tecniche seguite.

a) *Prove con sospensioni di microbi interi.*

Sono state eseguite impiegando sospensioni di batteri viventi, anzichè uccisi con mezzi chimici. Per il tifo, ci siamo serviti del ceppo Marini (61 della nostra collezione) costituito da bacilli ben mobili che danno sviluppo a colonie liscie « S Complete » (secondo la denominazione del Checcacci), più volte reisolato e controllato nel corso di questo lavoro. Per il Paratifo A, di un ceppo del Governatorato di Roma e per il B del ceppo « Parioli » della nostra collezione, entrambi mobili e dotati di colonie liscie e di tutti i tipici caratteri chimici e sierologici. Tutte queste sospensioni davano luogo ad agglutinazione a fiocchi, cioè di prevalente tipo H.

Le sospensioni sono state allestite, lavando le patine fresche di 24 ore con semplice soluzione fisiologica, in modo da ottenere una densità di circa 300.000 germi per cc. (come raccomandano Felix e Gardner) controllata all'opacimetro di Wellcome.

Per eseguire le diluizioni progressive, ci siamo serviti di pipette graduate al centesimo, misurando con queste i volumi del siero in esame e delle sospensioni batteriche da distribuire; tale metodo ci sembra certamente più semplice e rapido e per lo meno altrettanto esatto quanto il metodo della distribuzione a goccie caldeggiato da numerosi altri autori e raccomandato dalla Sanità Pubblica nelle istruzioni ai Laboratori provinciali.

Abbiamo pure allestito le prove alle diluizioni fisse di 1/50, 1/100, 1/200, e per il paratifo B sino ad 1/400.

L'incubazione è stata fatta in termostato a 37° e la lettura eseguita dopo 12 e dopo 24 ore (1).

b) *Prove eseguite con antigeni frazionati O ed H.*

Ci siamo serviti delle sospensioni di antigene tifico O ed H messe in commercio dall'Istituto Sieroterapico Milanese, per metterci nelle stesse con-

N.B. — La tecnica tipo del Felix comporterebbe veramente l'incubazione delle reazioni in bagnomaria a 52°; ma il Felix stesso ammette, nelle sue meticolose istruzioni, che i sieri specie se tinti di emoglobina possano invece vantaggiosamente essere incubati in termostato a 37°.

dizioni della maggioranza degli altri ricercatori, specialmente dei piccoli centri; prove eseguite più volte con antigeni ciliari e somatici da noi preparati non hanno mostrato apprezzabili differenze di comportamento. Abbiamo strettamente seguito la tecnica consigliata dall'Istituto sieroproduttore nelle istruzioni annesse alle confezioni. Anche per queste prove ci siamo attenuti normalmente alle diluizioni fisse sopradette, tranne quando si dovè stabilire il titolo massimo, per interpretare una reazione di gruppo.

c) *Prove con la Salmonella n. 2.*

Per queste prove ci siamo serviti di un ceppo proveniente dal dott. Petrini di Milano, : che primo lo ha studiato in Italia e che dobbiamo all'amabilità del prof. G. Rita dell'Istituto di Microbiologia della nostra Università. È questo un ceppo batterico, oggi considerato con ogni probabilità prossimo al B. di Gartner, che ha la proprietà di essere agglutinato dal siero dei malati di tifo e, secondo gli autori che l'hanno finora studiato, sarebbe provvisto di agglutinogeni particolarmente sensibili anche a bassa concentrazione di anticorpi, sì da reagire con maggiore precocità dello stesso bacillo di Eberth; cosa che se confermata, renderebbe l'uso di tale ceppo particolarmente prezioso in sierodiagnostica.

I risutati di queste esperienze vengono qui riportati soltanto in riassunto, costituendo essi oggetto di una separata comunicazione in collaborazione del prof. G. Rita dell'Istituto di Microbiologia della R. Università.

La lettura dei risultati di tutte le sopra descritte agglutinazioni è stata fatta ad occhio nudo ed a luce naturale incidente: in alcuni casi tale lettura è stata controllata con l'aiuto di un oculare microscopico n. 2, senza mai ricorrere ad ingrandimenti maggiori.

d) *Antigene Vi.*

Per la ricerca degli anticorpi anti-Vi, abbiamo senza altro utilizzato la deviazione del complemento, secondo la tecnica consigliata dal Carlinfanti, che ci è parsa molto pratica e sicura e semplifica molte questioni inerenti alla estrazione ed alla conservazione di detto antigene.

Anche in questo caso ci siamo serviti dell'antigene Carlinfanti messo in commercio dall'ISM, pur avendo eseguite alcune riuscite prove con antigeni da noi preparati.

La tecnica è quella classica della reazione di Wassermann con dose antigene fissa di cmc. 0,50; l'unica avvertenza da fare concerne la lettura, che deve essere praticata non appena avvenuta l'emolisi dei controlli; l'inibizione dell'emolisi nella provetta del siero in esame non è, infatti, stabile nemmeno nei casi di più intensa positività, ma permane soltanto per pochi minuti (analogamente a quanto si verifica nella gonoreazione) e dà poi luogo ad emolisi completa, anche a temperatura di stanza.

5. - Tabelle ed esposizione dei dati.

Dei 300 sieri da noi esaminati, n. 176 sono risultati concordemente negativi con tutti gli antigeni adoperati, n. 78 sieri sono risultati concordemente positivi (1), estendendosi tale concordanza anche alla intensità della

(1) Concordemente positive, cioè, le sospensioni batteriche comuni, gli antigeni tifici *O* ed *H*, la Salmonella n. 2; incostantemente positivo in questi casi concordanti, l'antigene *Vi* Carlinfanti.

reazione ed al titolo massimo raggiunto; il comportamento degli altri è stato variamente discordante e viene schematicamente riassunto nello specchio seguente: (Tabella I).

TABELLA I (*Riassuntiva*)

Antigeni frazionati in vantaggio sulle comuni sospensioni (v. Tab. II)	Positività isolata dell'antigene To (v. Tab. III)	Positività isolata dell'antigene TH (v. Tab. IV)	Positività isolata dell'antigene Vi. (v. tab. V)	Positività isolata della Salmonella N_2 (Tab. VI)	Antigeni frazionati in difetto
Casi n. 16	9	11	7	2	1

TABELLA II

Antigeni frazionati in vantaggio sulle sospensioni di bacilli interi

N. d'ord.	NOME	T. com. 1/50 1/100	To 1/50 1/100 1/200	TH 1/100 1/200 1/400	T Vi (intensità antiemolitica)	N 2 1/50 1/100 1/200	Emocoltura	Diagnosi definitiva
1	Pauci Eufem.	+ −	+ + +	+ + −	+	+ +	pos. Tifo	Tifo
2	Fra' Giuseppe	− −	+ +	+ + +	(+)	+	pos. Tifo	Tifo
3	Fra' Giuseppe (dopo 7 gg.)	+ −	+ +	+ + +	+	+ +	pos. Tifo	Tifo
4	Cantina Roma	− −	+ +	+ + +	−	+ +	sterile	Tifo
5	Napoleoni A.	(+) −	+ +	+ +	−	+ −	pos. Tifo	Tifo
6	Cardolo V.	+ −	+ + +	+ − −	+ +	(+) −	pos. Tifo	Tifo
7	Coltellacci V.	− −	+ + −	+ + −	− −	− −	pos. Tifo	Tifo
8	Alessandri S.	+ −	+ + +	+ − −	+ + +	+ + +	pos. Tifo	Tifo
9	Della Cagna C.	− − −	+ + +	+ − −	− −	+ − −	sterile	Tifo
10	Della Cagna C. (dopo 9 gg.)	+ −	+ + +	+ + −	+	+ +	sterile	Tifo
11	Alegiani P.	+ (+)	+ + +	+ + +	−	− −	sterile	Tifo
12	Picuti D.	+ (+)	+ + +	+ + +	(+)	+ −	sterile	Tifo
13	Ceredi A.	(+) −	+ + −	+ + −	−	+ −	pos. Tifo	Tifo
14	Priori Giulia	+ −	+ + +	+ − −	+ +	+	pos. Tifo	Tifo
15	Dammora R.	+ (−)	+ + +	+ + +	+ +	+ +	sterile	Tifo
16	F. B. F.	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	sterile	Tifo

TABELLA III

Positività isolata dell'antigene "O"

N. d'ord.	NOME	T. Com.	To	T H	T Vi	N 2	Emocoltura	Diagnosi
1	Piccone M.	(+) − −	+ − −	− − −	−	−	Paratifo B	Paratifo B
2	Trotta A.	− −	+ + −	− − −	−	− −	Paratifo B	Paratifo B
3	Battisti U.	− −	+ + −	− − −	−	− −	Paratifo B	Paratifo B
4	Savelli I.	− − −	+ − −	− − −	−	− −	Paratifo B	Paratifo B
*6	Sig.ra L. (V giorn.)	− − −	+ + −	− − −	−	− −	sterile	Enterite
*7	Sig.ra L. (VIII giorn.)	+ + −	+ + +	− − −	−	− −	sterile	Enterite da Gärtner
8	F. B. F.	(+) −	+ + −	− − −	−	− −	sterile	anness. tbc.
9	Rev. Suore	− −	+ + −	− − −	−	− −	sterile	anness. tbc.

* N. B. — I casi 6 e 7 (sig.ra L.) presentano inoltre forte agglutinazione a fiocchi anche per B. Paratifo B fino ad 1/800; il bacillo di Gärtner è stato due volte isolato dalle feci.

TABELLA IV

Positività isolata dell'antigene "H"

N. d'ord.	NOME	T. com.	To	T H	T Vi	N 2	Emocoltura	Diagnosi
1	Marchegiani O.	- -	- - -	+ + +	-	- -	sterile	Ascessi freddi
2	Marchegiani (dopo 10 gg.)	- -	- - -	+ + +	-	- -	sterile	Ascessi freddi
3	Pettinari M.	(+)	- - -	+ + -	-	- -	sterile	tbc. polm.
*4	Raimondi V.	+ - -	+ - -	+ + +	-	- -	sterile	Tifo *
*5	Raimondi F.	-	+ - -	+ + +	+	+ +	tifo	Tifo *
6	Moriconi R.	- - -	- - -	+ + -	-	- -	sterile	tbc. polm.
7	Papi Ilva	(+)	- - -	+ + -	- - -	- -	sterile	tbc. polm.
8	Liberali U.	(+)	- - -	+ + +	-	- -	Paratifo B	Paratifo B
9	Sciarra A.	+ -	- - -	+ + +	-	- -	Paratifo B	Paratifo B
10	Bruni G.	- -	- - -	+ + +	-	- -	Paratifo B	Paratifo B
11	Pagliarolo U.	+	- - -	+ + +	-	- -	Paratifo B	Paratifo B

* N. B. — I casi 4 e 5 sono casi di tifo già colturalmente e sierologicamente accertati, ma ora in corso di trattamento vaccinico con « anatifo », durante il quale è comparso il quadro sierologico riportato.

TABELLA V

Positività isolata dell'antigene "Vi"

N. d'ord.	NOME	T com.	To	T H	T Vi	N 2	Emocoltura	Diagnosi
1	Siroli A.	- -	- - -	+ + -	+ + +	- -	sterile	Tifo
2	Remy B.	- -	- - -	+ + +	+ + +	- -	sterile	Tifo
3	Conti bambino	-	- - -	+ + +	+ + +	- -	pos. Tifo (tardiva)	Tifo
4	Conti bambino (XX giorn.)	- -	- - -	+ + +	+ + +	- -	pos. Tifo	Tifo
5	Pizzuti D.	- -	- - -	+ + +	+ + +	- -	pos. Tifo	Tifo
6	Pizzuti E.	- -	- - -	+ + +	+ + +	- -	pos. Tifo	Tifo
7	Dott. Monaco	- -	+ + -	- - -	+ + +	- -	sterile	tbc. miliare

TABELLA VI

Positività precoce della salmonella n. 2

N. d'ord.	NOME	T. com.	To	T H	T Vi	N 2	Emocoltura	Diagnosi
1	Maccari A. (V giorn.)	- -	- - -	- - -	- -	+ + +	pos. Tifo	Tifo
2	Bruttone (VII giorn.)	+ (+)	+ - -	+ - -	-	+ + +	pos. Tifo	Tifo

a) *Antigeni frazionati in vantaggio sulle sospensioni di bacilli interi* (Tabella II).

Appare subito che ambedue gli antigeni frazionati To e TH si sono lasciati concordemente agglutinare in 16 casi (tutti di tifo accertati con emocoltura), in cui le sospensioni comuni hanno mostrato minor sensibilità e precisamente: o non si erano affatto agglutinate (4 casi), o la loro agglutinazione era stata meno intensa (= incompleta) ed a titolo inferiore (12 casi).

In pochi di questi casi, tuttavia, le agglutinazioni ottenute con le sospensioni batteriche comuni, pur non raggiungendo titoli molto elevati nè una completa chiarificazione del liquido sovrastante, — come si rileva dalla

tabella stessa —, erano già sufficienti per poter stabilire la diagnosi sierologica di tifo o per farla fortemente presumere.

In opposizione a questo gruppo, è da segnalare un caso (v. Tabella generale I) che presentava una debole ma netta agglutinazione con le sospensioni batteriche intere non accompagnata da analoga agglutinazione degli antigeni frazionati; in questo caso l'infezione tifosa fu colturalmente accertata.

b) *Positività isolate dell'antigene O e dell'antigene H.* (Tabella III e IV).

L'agglutinazione dell'antigene O si è varificata isolatamente, — o con lieve partecipazione delle sospensioni comuni —, in n. 9 casi e ha sempre avuto valore aspecifico. Vediamo infatti su questi nove casi, concernenti 8 malati, n. 5 infezioni da paratifo B colturalmente accertate, n. 1 salmonellosi da carni guaste (b. di Gärtner isolato dalle feci, — sierodiagnosi 2 volte ripetute) e due casi tbc. viscerali (11 annessite tbc.). In tutti questi casi l'antigene H non apparve mai agglutinato. L'agglutinazione dell'antigene O fu sempre di modesta entità e non superò il titolo di 1/100, eccettuato il caso n. 7 (II prova eseguita nel caso di infezione da Gärtner) in cui si ebbe una forte positività de To fino alla diluizione 1/400.

L'agglutinazione del solo antigene ciliare H, isolatamente o accompagnata da agglutinazione a tipo fiocçoso delle comuni sospensioni microbiche, si è avuta in 11 casi ed è stata sempre aspecifica.

Tra essi notiamo: 4 casi di infezione accertata da paratifo B, 4 casi di tbc. con varie localizzazioni, (3 tbc. polmonari, 1 ascesso freddo toracico), 2 casi di soggetti vaccinati con anatifo.

c) *Positività isolata dell'antigene Vi.* (Tabella V).

In n. 7 prove (concernenti n. 6 ammalati), abbiamo avuto forti reazioni positive con l'antigene Vi, accompagnate 6 volte dalla sola agglutinazione dell'antigene H e una volta da parziale agglutinazione del solo antigene O, con silenzio assoluto della comune reazione di Vidal e della Salmonella n. 2.

Sei dei sette casi erano sicuramente tifosi, (emocultura positiva) e in questi casi soltanto la ricerca degli anticorpi anti-Vi permise di risolvere, indipendentemente dal responso culturale, il quesito diagnostico. L'altro ammalato con reazione Vi fortemente positiva fu poi riconosciuto affetto da tbc. miliare, (e tale possibilità di risposta aspecifica in corso di tubercolosi, a quanto ci consta, per l'antigene Vi non era ancora stata segnalata). (1).

In tutti i sei casi di tifo accertato, la reazione Vi positiva era accompagnata da netta flocculazione dell'antigene H e da contemporanea inibizione dell'agglutinazione O: l'antigene O fu invece associatamente agglutinato nell'unico caso di tbc. miliare; e tale anomalo comportamento poteva già far sospettare la aspecificità della reazione.

d) *Positività isolata delle sospensioni di Bac. n. 2.* (Tab. VI).

In due soli casi si è avuta una flocculazione di questo antigene accompagnata da negatività di tutte le altre prove: in questi due casi si trattava di infezioni tifose accertate e solo alcuni giorni più tardi si potè ottenere una

(1) In un suo recentissimo lavoro (6 bis) il Carlinfanti afferma di essersi imbattuto in simili reazioni aspecifiche con sieri di tubercolosi, sifilitici, cancerosi ecc., soltanto in fase sperimentale, adoperando cioè antigeni greggi (non filtrati per candela) dotati di forte potere anticomplementare.

agglutinazione concorde con tutte le prove. È stata quindi confermata, sia pure in limiti quantitativamente assai modesti la possibilità di svelare l'infezione tifosa con l'uso di questa salmonella, più precocemente che non impiegando gli antigeni specifici del bacillo di Eberth.

6. - Discussione.

Dopo aver esposto analiticamente i singoli reperti, possiamo riassumere le osservazioni che da quanto precede è dato formulare nell'ambito degli scopi che ci siamo prefissi.

a) *Sensibilità e specificità.*

Per quanto riguarda gli antigeni O ed H, già dall'esposizione dei dati risulta che queste due frazioni antigeni presentano una sensibilità nettamente superiore a quella delle comuni sospensioni batteriche totali. Ventuno volte infatti su 300 esami (7 %) sono state rilevate agglutinazioni dell'uno o dell'altro o di entrambi questi antigeni, senza che le sospensioni comuni mostrassero alcuna modificazione.

E precisamente 4 volte si ebbe agglutinazione simultanea delle due frazioni, 6 volte della sola frazione somatica, 4 volte della sola frazione ciliare; a cui devesi aggiungere: 1 volta della frazione somatica unitamente all'antigene Vi, 6 volte della frazione ciliare, unitamente all'antigene Vi; prescindendo per ora dai 6 casi di TH positivo associato a positività dell'ant. Vi; *solo i primi quattro casi di simultanea agglutinazione corrispondono ad accertate infezioni eberthiane* (1,33 %) non rilevate per mezzo della comune r. di Widal; negli altri 10 casi di isolata positività dell'antigene somatico o ciliare, all'aumentata sensibilità (facilità di flocculazione) fa riscontro una totale capacità.

Per questo rispetto, almeno nella nostra casistica, le due frazioni antigeni del bacillo di Eberth si equivalgono perfettamente. L'antigene ciliare H, che nel B. Typhi è conosciuto come monofasico specifico, è stato agglutinato (con la frequenza che già dalle tabelle è apparsa) in casi di accertata infezione da paratifo B, in casi di tbc. ed in vaccinati, a conferma della nozione comune che poco valore si debba dare alla sua isolata positività.

Ma anche l'antigene O, che dal Felix in poi è stato abitualmente considerato come la frazione più indicativa del B. tifico non si è comportato in modo meno aspecifico. Oltre i due casi, infatti, di agglutinazione di gruppo col bacillo di Gärtner, — che si spiegano naturalmente ricordando che l'agglutinogeno somatico di quest'ultimo germe è identico a quello del B. tifico, — non poche volte l'antigene O è stato nettamente agglutinato dal siero di ammalati di paratifo B o di tubercolosi (1). In tutti questi casi di reazione aspecifica in corso di paratifo B o, più ancora, di tubercolosi non si può parlare, — si badi — di agglutinazione di gruppo poichè non esiste alcuna comunanza di agglutinogeni: essi si possono probabilmente spiegare, come suggerisce il Puntoni, come esaltazione delle coagglutinine naturali esistenti nel siero.

In tema di sensibiità, infine, bisogna anche ricordare l'unico caso di maggiore sensibilità delle comuni sospensioni batteriche in confronto con gli antigeni frazionati; questo caso di isolata agglutinazione delle sospensioni totali corrisponde ad accertata infezione tifosa (quale che possa essere la spiegazione di tale comportamento.

(1) Nell'un caso di agglutinazioni *O* aspecifica in infezione di Gärtner, le emulsioni comuni si sono dimostrate più specifiche, restando negative; in esse infatti la sensibilità alle agglutinine anti *O* è minore, prevalendo l'agglutinazione a fiocchi.

Passando alla specificità, notiamo che su un totale di n. 36 risposte positive degli antigeni O ed H, si hanno 16 positività specifiche e 20 aspecifiche (6,66 %); di queste 20 reazioni aspecifiche, 11 concernono il solo antigene ciliare H, 9 il solo antigene somatico O, nessuna i due detti antigeni associati. Contemporaneamente l'esame delle tabelle ci mostra che in questo gruppo di casi le sospensioni comuni hanno dato solo 21 volte risposte positive, delle quali 12 specifiche, 9 aspecifiche accompagnantisi all'una o all'altra frazione antigene (3 % di aspecificità); cioè si mostrano dotate di minor sensibilità, ma parallelamente anche di minore aspecificità.

Abbiamo fin qui momentaneamente trascurato l'antigene Vi per comodità di esposizione.

Per esso, l'indice della maggiore sensibilità è dato dai 7 casi di positività in assenza della comune Widal (2,33 %) che ben 6 volte corrisposero ad accertare infezioni tifose. Per l'aspecificità sta 1 solo caso di positività in tbc. miliare, che come già accennato, era già dubbio per la mancata concomitanza di agglutinazione dell'antigene H.

Mettiamo qui in rilievo la frequenza dell'infezione tbc. (8 casi), generalizzata o viscerale, fra le cause di reazioni aspecifiche che non escludono nessuna frazione antigene (O, H, Vi).

Tale nozione, ben nota ai batteriologi, per lo meno per quanto riguarda i primi due antigeni, non è ancora forse abbastanza diffusa fra i medici pratici che spesso, non valutando sufficientemente i dati clinici, si lasciano fuorviare da risposte strettamente obiettive del laboratorio. Ciò vale inoltre a far notare come anche l'attunale affinamento dei mezzi di indagine non ci ponga al riparo da quelle stesse cause di errore che già infirmavano le tecniche più semplici che ora si tenterebbe a voler sostituire.

b) *Precocità di diagnosi.*

Rispetto alla precocità di diagnosi, l'uso delle frazioni antigeni O ed H non ha praticamente presentato alcun vantaggio sulla comune reazione di Widal; così come anche l'asserto che le agglutinine anti O compaiono molto più precocemente di quelle anti H nella infezione tifica non ha trovato alcun riscontro nei nostri casi (sierodiagnosi successivamente ripetute per uno stesso malato). Infatti in un solo caso la positività di entrambi gli antigeni frazionati ha preceduto di 9 giorni la comparsa di una debole agglutinazione delle emulsioni comuni.

Per contro, in un caso di tardiva comparsa delle agglutinine la positività si è presentata contemporaneamente e con pari intensità in tutti gli antigeni.

La ricerca degli anticorpi anti Vi è invece certamente essenziale, per una maggiore precocità di diagnosi, nei pochi casi in cui il germe infettante è provvisto di tale antigene (nella nostra casistica 2 % dei casi).

La presenza dell'antigene Vi, infatti, che inibisce durevolmente la flocculazione dell'antigene O e quella delle sospensioni batteriche totali, permettendo la sola agglutinazione della frazione H notoriamente non specifica, ritarda la possibilità di una diagnosi sierologica dell'infezione tifosa con i comuni mezzi di ricerca.

L'agglutinazione del ceppo n. 2 solo due volte su 125 casi positivi ha preceduto di 5 giorni la comparsa delle altre agglutinazioni.

c) *Facilità di lettura.*

La lettura delle agglutinazioni è, nel caso degli antigeni O ed H più facile che nelle emulsioni comuni perchè più evidente, sia essa flocculare che

granulare, restando più completamente limpido il liquido soprastante. Tale maggiore facilità è stata nettamente apprezzabile e quindi utile in non più di 12 casi su 125 reperti positivi. (Tab. II). Per l'antigene O la facilità di lettura è però molto relativa in ciò che concerne l'apprezzamento del titolo. Nel citato « referendum » di Felix e Gardner, a questo proposito si ebbero sorprendenti divergenze di lettura da parte dei diversi sierologici. Quanto all'antigene Vi, avendo noi seguito l'adattamento del Carlinfanti alla deviazione del complemento, la particolarità di lettura di tale reazione (già esposte nel capitolo delle tecniche seguite) non offrono occasione di raffronti con la comune reazione di Widal.

Riguardo all'antigene n. 2, nei casi da noi osservati, l'agglutinazione (del tipo a fiocchi) è per lo più parziale e non lascia quasi mai limpido il liquido sovrastante. Ciò può rendere difficile il valutare alcune reazioni più deboli.

d) *Semplicità di manipolazione.*

Rispetto alla semplicità di manipolazione, l'uso degli antigeni frazionati To e TH in sè non rappresenta alcun aggravio di tecnica nè comporta un eccessivo aumento nel consumo della vetreria. Poichè questi antigeni si trovano facilmente in commercio, il loro uso può anzi semplificare il lavoro nei piccoli laboratori e rassicurare circa la validità delle risposte ottenute.

La cosa non è già più così semplice quando si cominci a considerare anche l'antigene Vi che, ove si voglia adoperare il Vi Carlinfanti (il solo reperibile in commercio e che presenti caratteristiche di stabilità e maneggevolezza), richiede la deviazione del complemento: tecnica che pur essendo di uso generale, comporta se non altro lo svantaggio di dover essere eseguita in serie con le reazioni di Wassermann e a giorni fissi, in sedute predeterminate, anzichè estemporaneamente come la comune Widal. D'altra parte, a rigore, l'antigene Vi non si può trascurare poichè, come si è visto, essa è proprio l'unica frazione antigene di qualche interesse, considerando che in determinati e non rarissimi casi (2 % nella nostra casistica) ci permette da solo di portare la diagnosi sierologica di infezione tifoide.

Quanto all'uso del ceppo n. 2, anche esso, non presenta nessuna speciale complessità di tecnica, (tranne l'avvertenza di operare su ceppi in fase liscia e su patine fresche di 24 ore).

Ma se ciascuna di queste indagini sembra non offrire di per sè nessuna particolare macchinosità, in pratica questa nasce allorchè si debba sistematicamente sottoporre ad esse ogni siero inviato in esame. Se infatti si pensa che nessuna di queste singole ricerche è sempre sufficiente da sola a far porre con sicurezza la diagnosi nella totalità dei casi di tifo e che inoltre i sieri inviati vanno cimentati anche con i paratifi A e B e con la Brucella melitensis; e che già anche per il paratifo B si propone l'indagine con le frazioni di antigene di esso, si vede a qual somma di ricerche andrebbe sottoposto ogni campione di siero inviato in esame, cosa non indifferente nei laboratori che lavorino su grosse partite in siero.

Ciò sarebbe naturalmente di secondaria importanza se i vantaggi diagnostici fossero di cospicua entità; ma appunto sull'entità di tali vantaggi si deve discutere; per quanto risulta dalla nostra statistica, un vantaggio sulla comune Widal si ottiene solo con la simultanea ricerca di tutti gli anticorpi presenti ed anche allora è numericamente assai modesto, poichè sommando insieme tutti i casi rivelati in più (10 in via assoluta più 12 in cui si ebbero letture più evidenti e da titolo maggiore) attraverso le varie

combinazioni di antigeni, si giunge solo al 3,33 % (rispetto 7,33) e ciò senza tener conto dell'aumento parallelo dei risultati aspecifici. (12, 4 %).

Dopo quanto precede non potremmo terminare meglio che facendo nostre le saggie conclusioni del Puntoni, quali appaiono nell'ultima edizione del suo Trattato di Microbiologia;

« *Introducendo nella pratica corrente metodi più sensibili ma di esecuzione molto più complicata, si rischia di diminuire gli errori da un lato e di aumentarli dall'altro. Consigliano perciò ad avere ancora fiducia nei vecchi metodi, pregevoli per la loro semplicità tenendo presente che se essi dànno qualche percentuale di errori, nemmeno i metodi più perfezionati ne vanno completamente esenti. Se una raccomandazione va fatta in merito alla sierodiagnosi, questa consiste nella scelta di buoni ceppi bene agglutinabili ed in base liscia* ».

Parole alle quali, ci sembra, ogni medico che abbia qualche esperienza di laboratorio (specie ospedaliero) possa pienamente sottoscrivere.

Formuleremo pertanto le conclusioni derivate dallo studio che precede, nei seguenti schematici 4 punti.

7. - Conclusioni.

1) L'uso degli antigeni frazionati O ed H del bacillo tifico (che sul terreno strettamente organizzativo può presentare una certa comodità per piccoli laboratori), si presenta vantaggioso rispetto alle sospensioni di batteri integri e viventi in fase liscia, nel 1,3 % dei casi rispetto alla sensibilità, mentre presenta in un certo numero di altri casi una maggiore facilità di lettura.

La loro agglutinazione isolata, anzichè simultanea, non ha praticamente alcun valore (nei nostri casi è stata sempre aspecifica).

2) L'uso dell'antigene Vi permette nel 2 % dei casi di porre la diagnosi sierologica di tifo, contro l'assoluta negatività delle sospensioni comuni.

Anche esso presenta risposte aspecifiche nel 0,33 % dei casi, ma l'aspecificità (come sopra è ampiamente dichiarato), può essere sospettabile dal concomitante comportamento degli antigeni somatico e ciliare.

3) Conclusioni circa l'uso del ceppo N2 sono ancora premature; sembra finora (in contrasto con quanto rilevato da precedenti ricercatori) che la precocità di diagnosi col suo impiego non sorpassi l'1,7 % fra tutti i casi positivi.

4) L'uso simultaneo e sistematico di tutte le frazioni antigeni del b. tifico crea una complicazione di tecnica che, se anche non è eccessiva, non è certamente proporzionata ai vantaggi che ci si propone di ritrarne (aumento assoluto dei casi diagnosticati non superiore al 3,33 %).

Esso andrebbe riservato, a nostro parere, solo a quei casi in cui, perdurando per il medico il sospetto di febbre tifoide, le sospensioni batteriche comuni siano tarde o incerte a rispondere all'interrogatorio diagnostico.

N. B. — Applicando alle percentuali sopra esposte il calcolo delle probabilità per la ricerca dell'errore-tipo, secondo il nomogramma proposto da Gosset, si trova che esse sono statisticamente attendibili poichè il valore numerico di detto errore è sempre inferiore al valore delle percentuali stesse. (Es. per la percentuale da noi data del 2 % in più, di casi diagnosticati per mezzo della sieroreazione con l'antigene *Vi*, si trova che l'errore probabile non supera ± 0,70).

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno sottoposto i sieri di 300 ammalati febbrili sospetti di febbre tifoide alla ricerca qualitativa delle agglutinine anti O, H e Vi in pa-

rallelo confronto con la comune sierodiagnosi di Widal e con la sierodiagnosi per la Salmonella Moscow giungendo alla conclusione che la complessità della tecnica-tipo del Felix sia inadeguata ai vantaggi che essa presumerebbe di conseguire, per lo meno nel campo della ricerca clinica quotidiana. Sostengono che detta tecnica possa essere utilmente impiegata in casi particolari; traggono dai loro protocolli alcune osservazioni sull'immunologia della febbre tifoide.

LAVORI CITATI.

(In molti di essi il lettore troverà un'ampia bibliografia generale)

1. Boivin A. e Mesrobeanu L. - *Rev. Immun.*, 1935, I, 553.
2. » » - *Rev. Immun.*, 1936, 2, 1913.
3. » » - *Rev. Immun.*, 1938, 4, 469.
4. Buonomini G. - *Riv. Ital. Igiene*, 1941, 1, 414 (Bibliografia).
5. Carlinfanti E. - *Boll. Ist. Sieroter. Mil.*, 1941, 5, 207.
6 » - *Boll. Ist. Sieroter. Mil.*, 1941, 8, 367.
7. » - *Boll. Ist. Sieroter. Mil.*, 1941, 3, 151.
8 » - *Boll. Ist. Sieroter. Mil.*, 1943, 3, 104.
9. Checcacci L. - *Ann. Igiene*, 1941, 51, 505.
10. » - *Gior. Batter. Immun.*, 1942, 17, 108.
11. Felix A., Krikorian K. S. e Rettler R. - *Journ. Hyg.*, 1935, 35, 421 (Bibliografia).
12. » e Gardner D. - *Bull. Org. Hyg.*, Soc. Nat., 1937, 6, 235 (Vol. VI, extr. 7).
13. Giovanardi A. - *Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microb.*, 1937, 9, 130.
14. » - *Atti Accad. Fisiocr.*, Siena, 1941, 9, 11.
15. » - *Riv. Bioter. e Immun.*, Napoli, (pubbl. luglio 1942); 1941, 3, 53 (Bibl.).
16. » e Checcacci L. - *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1940, 15, 862.
17. Molina - *Boll. Istit. Sieroter. Mil.*, 1938, 4, 232, 7, 436.
18. Petrini M. - *Arch. Istit. Bioch. Ital.*, 1941, 2-4, 101.
19. » - *Bollett. I.S.M.*, 1941, 19.
20. Puntoni V. - *Diagnost. e Tecn. Laborat.*, 1941, 5-6, 208 (Riv. Sintetica).
21. » - *Microbiologia Medica*, III, Ediz. 1943.

Per il calcolo dell'errore-tipo applicato alle statistiche mediche vedi:
22. Gosset J. - *Presse Médicale*, 1941, 83-84, 1039.

II.

Istituto di Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma
Diretto dal Prof. G. Caronia

Siero-anatossiterapia dell'infezione difterica

Ricerche cliniche e sperimentali.

del Dott. Armelino Visani, assistente volontario

Quantunque vari AA. abbiano voluto tentare l'uso della vaccinazione nella cura della difterite (Solonoff) o delle sue sequele nervose (Sormani, Cusatelli), resta acquisito che nell'infezione difterica, infezione ad evoluzione molto rapida, il metodo di cura unico che ostacola il progredire fatale del male è il siero antidifterico a dosi generose, in quanto la vaccinazione non riesce ad apportare in tempo utile all'organismo in lotta contro l'infezione gli anticorpi necessari alla sua difesa. Ciò pure vale per la profilassi, quando questa sia richiesta con urgenza per mettere in condizioni di difesa soggetti che si trovino in ambiente infetto.

Ma l'immunità antitossica che con questo metodo noi forniamo all'organismo è di abbastanza breve durata (si calcola che si aggiri in media sui 15 giorni circa) e non riesce a metterlo al riparo da possibili ricadute a breve

distanza. Inoltre molti AA. sono d'avviso che la rapida scomparsa dal circolo dell'antitossina fornita non sia senza importanza per il determinarsi di complicanze tardive, tanto da indurli a fornire l'organismo ulteriormente di siero antidifterico nel corso della malattia.

È vero che ricerche di vari AA. (in particolare Ramon, Debré e Bernard, Darré e Laffaille, Vejnar) hanno mostrato che in determinati convalescenti di difterite, dopo un abbassamento del tasso di antitossina, si determina un rialzo a volte notevole di questo tasso, senza dubbio da attribuirsi ad uno stato di immunità determinato dalla malattia, ma è pur vero che assai spesso vi sono soggetti che dopo aver subito l'infezione difterica vanno nuovamente incontro a ricadute di questa infezione. Ciò dimostra che l'immunità che questa infezione lascia dietro di sè è alquanto problematica.

Nel caso della profilassi in ambiente infetto, persistendo il pericolo di infezione quando sia scomparsa dal circolo l'antitossina fornita, l'organismo non si trova più in condizioni di difesa e bisognerebbe nuovamente salvaguardarlo con nuova iniezione di antitossina.

È così sorto il problema di poter fornire all'organismo in questi casi (durante la malattia o in caso di notevole e persistente pericolo di infezione), oltre un'immunità passiva col siero, i mezzi per reagire e crearsi uno stato di immunità attiva.

Sorgeva allora il problema se iniettando contemporaneamente tossina più o meno attenuata ed antitossina (per lo più a scopo profilattico) si poteva ottenere che la tossina riuscisse ad esplicare la sua azione vaccinante. Smith (1909), Schmidt, Opitz e Meyer per la difterite, e Pfeiffer e Friedberger per il colera tentarono senza successo di iniettare miscele di tossina ed antitossina. Ma Ramon e Laffaille (1925) videro che cavie iniettate con miscele di anatossina tetanica e siero antitetanico in notevole quantità non ottenevano nè immunità nè sensibilizzazione, mentre quando l'anatossina ed il siero venivano iniettati in punti diversi, gli animali restavano in primo tempo sensibilizzati e reagivano ad una nuova iniezione di anatossina con notevole produzione di anticorpi.

Questo metodo fu usato dallo stesso Ramon e da Zoeller (1927) con buon successo nei feriti per la profilassi del tetano e fu consigliato (Ramon 1928) anche nella profilassi della difterite nei casi in cui lo richiedesse l'ambiente infetto e l'urgente necessità di difesa, in quanto la vaccinazione da sola dà sempre migliori risultati che la vaccinazione mista a siero.

Tuttavia i risultati dei vari AA. che si sono occupati di questo problema sono stati alquanto discordi, poichè accanto ad AA. che non hanno ottenuto alcuna produzione di antitossina (Madsen, Jensen ed Ipsen) altri ve ne sono che ritengono efficace il metodo più o meno modificato. Pontano ha consigliato l'iniezione di anatossina difterica 24 ore prima dell'iniezione di siero.

Surraco ha ammesso che in presenza di siero l'azione della anatossina non si esplica ed ha consigliato che l'anatossina venga iniettata dopo 18 giorni dalla inoculazione del siero. Maloney e Fraser hanno ammesso la possibilità di stimolare con l'anatossina difterica l'immunità attiva in cavie già immunizzate passivamente con l'antitossina difterica di cavallo o cavia. La comparsa dell'immunità attiva, secondo i detti AA., sarebbe meno ostacolata dal siero omologo che da quello di cavallo.

D'Antona ha confermato i risultati di Maloney e Fraser ed ha perciò consigliato l'uso di sieri dealbuminizzati e purificati, ed inoltre ha consi-

gliato di usare alte dosi di anatossina (2-3 cc.) da iniettare 6-7 giorni dopo l'iniezione di siero.

Ritossa pratica una prima iniezione di anatossina contemporaneamente al siero, ma in punti diversi, ripetendo poi le iniezioni di anatossina alla debita distanza di tempo (dopo 20 e 35 giorni) ed ottiene immunità controllata con la Schick.

Besredka ha visto che le cavie che ricevevano contemporaneamente siero ad anatossina in punti diversi del corpo (ed il siero a distanze varianti tra 30' ad ore) si comportavano come se l'azione dell'anatossina fosse stata inibita. Però in questi animali un secondo trattamento con anatossina dopo l'eliminazione del siero mostrò di agire più rapidamente che non negli animali precedentemente non trattati. A simili conclusioni giunsero anche Reganey e Rialt.

Un ulteriore gruppo di lavori è poi scaturito dopo la scoperta dell'anatossina precipitata con allume o con idrossido d'alluminio (tale che dà una lenta azione di assorbimento dal deposito simile a quello che si ha con l'insulina deposito); durata di assorbimento molto lunga tanto che Farago ha potuto dimostrare che dopo 5-6 settimane un prelievo fatto da questo deposito può ancora dare immunizzazione in animali normali. Quindi l'immunità attivo-passiva praticata con simili preparati ha maggiore probabilità di riuscita.

Così Schmidt-Burbach, e Schmidt-Burbach e Dehmel sono riusciti a ottenere immunità attiva dopo immunizzazione attivo-passiva praticata con questo mezzo.

Gundel e König ammettono che questa immunità attiva compare dopo un periodo di assenza di difesa di 10-15 giorni consecutivi all'eliminazione degli anticorpi apportati dall'immunizzazione passiva. Guthoff e Zimmermann ammettono un periodo di 4 settimane prima dello stabilirsi dell'immunità.

A simili conclusioni giungono Gierthmühlen e Voges che però consigliano di praticare iniezioni di siero nel periodo intervallare per scongiurare meglio il pericolo.

Ramon, Boivin, Richou, Djourichitch e Maccolini stabilirono inoltre che il siero non impedisce la formazione di antitossina attiva se si fanno parecchie iniezioni di anatossina. Paschlau e Frey e Schimdt sono invece arrivati alla conclusione che dopo 6-7 settimane non vi erano ancora anticorpi sufficienti e che si poteva ottenere solo una sensibilizzazione per una maggiore risposta ad iniezioni di anatossina in un periodo successivo.

Fjord-Nielsen ha invece messo sperimentalmente in evidenza che l'immunizzazione attivo-passiva non ha portato dopo 4 settimane a produzione di anticorpi misurabile, ed ha ammesso che se si lascia un intervallo di 3 giorni si ha produzione di antitossina che è però in quantità buona quando questo intervallo sia portato a 7-14 giorni (confermando in ciò le ricerche di D'Antona).

Tutte queste ricerche sono però rivolte alla anatossi-siero profilassi, intese a ricercare una eventuale inibizione esercitata dal siero sul potere vaccinante dell'anatossina difterica. Le cose dovrebbero eventualmente procedere in modo diverso nella terapia, dove le dosi di siero usate sono naturalmente assai più elevate.

I primi tentativi terapeutici in questo senso furono fatti da Pincherle nel 1926. Questo A. nelle forme gravi di difterite allo scopo di prevenire la

comparsa di paralisi difteriche aveva unito alla generosa sieroterapia l'anatossivaccinazione a piccole dosi ravvicinate, conseguendo risultati che sembravano promettenti. Successivamente Migliori (1931) studiò il comportamento della reazione di Schick in 15 difterici così trattati e notò come questa restasse negativa per 60 giorni di osservazione, mentre nel 44 % di 25 casi controllo ricomparve positiva. Più tardi Migliori e Mengoli (1936) constatarono un rialzo della curva di antitossina in 3 soggetti trattati con siero ed anatossina (2-4 iniezioni) rispetto a 5 casi che assieme al siero avevano avuto solo un'iniezione di anatossina.

Anche Casazza e De Mattia ebbero discreti risultati clinici associando al siero antidifterico la vaccinazione percutanea con il vaccino di Löwenstein: su 106 casi ebbero 2 paralisi gravi e protratte e 4 paralisi fugaci, inoltre 19 morti (indice dei casi gravi prescelti).

Nel 1937 Bidoli in 12 casi trattati con siero ed anatossina (usata secondo i metodi proposti dai vari AA.) ed in 2 casi trattati con la vaccinazione percutanea con il vaccino di Löwenstein non riuscì ad ottenere la dimostrazione che con l'associazione siero-anatossina usata terapeuticamente si potesse ottenere un'immunizzazione attiva.

Contro l'efficacia del trattamento si esprime pure Eck, il quale insieme al Marquezy esperimentò questa terapia associata fin dal 1935 e quindi la sospese. Questi AA. ad ogni modo continuarono l'uso dell'anatossina, ma la praticarono solo nella convalescenza. Eck ammette che la maggiore risposta antitossica venga data dai vaccinati preventivamente, in quanto in essi la tossina difterica eccita una pronta reazione; ed inoltre afferma di non aver constatato differenza tra i malati trattati con siero ed anatossina insieme e quelli trattati con solo siero. È stato visto infatti che i convalescenti possono rispondere con produzione di antitossina (Ramon, Debré e Bernard; Karasawa e Schick; Darré e Laffaille; Vejnar); anzi Karasawa e Schick hanno constatato che i malati di difterite possono spontaneamente elaborare dell'antitossina difterica a partire dal 16° giorno dall'iniezione di siero.

E si ammette che questo sia dovuto al fatto che la tossina prima dell'iniezione di siero possa aver eccitato la produzione di questa antitossina omogenea (Karasawa e Schick), o che piuttosto questa azione vaccinante si debba attribuire alla tossina che si libera dal complesso tossina-antitossina (Frontali).

Ramon e la sua scuola si sono invece schierati nettamente per questa terapia.

Darré e Laffaille hanno trattato 4 casi di difterite maligna, 7 di difterite grave e 16 casi di media gravità. Fra tutti questi casi solo in una forma maligna si è avuto una paralisi del velopendulo. In tutti i casi sono stati riscontrati tassi nettamente elevati di antitossina, maggiori in quelli che erano stati vaccinati precedentemente alla malattia.

Martin, Delaunay e Richou hanno pure ottenuto buon vantaggio in quanto in 9 casi seguiti anche molto a lungo, hanno constatato l'instaurarsi di un tasso di antitossina elevato, variabile comunque da individuo a individuo e in un solo caso è comparsa una modestissima paresi (oculare, velopalatina, con diminuzione dei riflessi patellari).

A conclusioni simili sono giunti anche Sohier e Jaulmes, Debré e Mallet, Ilitsch, Ristich, Djourichitch e Richou, che rispettivamente in 11, 15 e 32 casi hanno avuto tassi elevatissimi di antitossina e guarigione.

Il metodo proposto da Ramon ed usato dalla sua scuola è il seguente: Si pratica anzitutto una iniezione sottocutanea di 1/10 cc. di anatossina difterica (sia bruta al titolo minimo di 30 U., sia purificata e concentrata e contenente 150 U. per cc.) e dopo poco (20' o 1 ora) si inietta sotto cute, in un punto lontano dall'iniezione di anatossina una dose unica di siero antidifterico (in genere 1000 a 2000 U. I. per Kg. di peso a seconda della gravità del caso, raggiungendo un totale da 10.000 a 60.000 U. I. talvolta 80.000 nei casi più gravi).

Dopo 48 ore, se la reazione locale e generale è debole, si pratica una seconda iniezione di anatossina (cc. 0,5-1) che verrà seguita da altre iniezioni a dosi progressivamente crescenti: cc. 1-2-3 a 5 giorni di intervallo. Questo numero di iniezioni (4 se non si conta la prima di 1/10 di cc.) può essere aumentato o diminuito a seconda delle circostanze. L'intervallo di tempo che intercorre tra un'iniezione di anatossina e l'altra può esser variato, ma è meglio — egli dice — eventualmente aumentarlo anzichè diminuirlo.

Ricerche personali

Data l'attualità del problema e la sua importanza, e dato ancora l'incompleto accordo raggiunto dagli AA. sull'argomento, ci siamo proposti di adottare il metodo dell'anatossisieroterapia in un certo gruppo di ammalati della nostra Clinica. Il procedimento da noi adottato è stato il seguente:

Nei soggetti affetti da difterite accertata clinicamente e batteriologicamente, che non avevano in precedenza ricevuto siero antidifterico durante i primi giorni di malattia, o che ne avevano avuto in modesta quantità (ed era quest'ultima serie costituita da pochi casi), veniva praticata una iniezione sottocutanea di cc. 0,5 di anatossina difterica (al titolo di 25-35 U. per cc.) nella regione interscapolo-vertebrale. Dopo un'ora si praticava nelle regioni glutee un'iniezione di siero antidifterico variante nella dose a seconda della gravità del caso. Le dosi di siero venivano eventualmente ripetute nei giorni seguenti. Anzi per un dato periodo di tempo si praticò il siero per 3 giorni consecutivi. Le iniezioni di anatossina difterica venivano ripetute la 2ª a distanza di 48 ore, le altre ad intervalli di 5 giorni, alle dosi crescenti di cc. 1-1,5-2, rispettivamente nei giorni, 1°, 3°, 8° e 13°, oppure 1°, 6°, 11° e 16° dall'ingresso, sempre nelle regioni interscapolo-vertebrali.

Segniamo brevemente i risultati ottenuti, distinguendo i malati a seconda della gravità della forma e a seconda della localizzazione. Vengono inoltre distinti i casi associati a morbillo o a scarlattina.

Le osservazioni vanno dall'aprile 1939 al novembre 1941. Si tratta complessivamente di 2877 casi così distinti:

Primo gruppo. — *Forme lievi* (dosi di siero impiegate da 20.000 a 30.000 U. I.) numero complessivo 1014, di cui 340 faringei, 374 rino-faringei, 90 nasali, 93 con associazione morbillosa (36 faringei, 37 rino-faringei, 20 nasali), 117 con associazione scarlattinosa (69 faringei, 19 rino-faringei, 29 nasali).

Si ebbe la guarigione in 1012 casi, la morte in 2. Nei 1012 guariti il reperto batteriologico divenne negativo entro 10-18 giorni in 909 casi (89,82 %), al di là di 18 giorni in 103 casi (10,18 %). Si ebbero 17 casi complicati (1,67 %): 16 con broncopolmonite di cui 1 con esito letale, 1 con meningite tubercolare naturalmente ad esito letale.

Totale casi n. 1014: guariti 1012 (99,80 %), morti 2 (0,20 %).

Secondo gruppo. — *Forme di media gravità* (dosi di siero impiegate da 50.000 a 80.000 U. I.) numero complessivo 805, di cui 345 faringei, 370 rino-faringei, 20 nasali, 28 con associazione morbillosa (5 faringei, 19 rino-faringei, 4 nasali), 42 con associazione scarlattinosa (26 faringei, 14 rino-faringei, 2 nasali).

Si ebbe la guarigione in 800 casi, la morte in 5. Negli 800 guariti il reperto batteriologico divenne negativo entro 10-18 casi in 670 (83,75 %): al di là di 18 giorni in 130 (16,25 %). Si ebbero 29 casi complicati (3,6 %): 22 con broncopolmonite, di cui 4 con esito letale, 5 con paralisi localizzata (velopendulo), 1 con paralisi generalizzata (velopendulo e arti inferiori), 1 con tossicosi del lattante ad esito letale.

Totale casi 805: guariti 800 (99,38 %), morti 5 (0,62 %).

Terzo gruppo. — *Forme gravi* (dosi di siero impiegate da 100.000 a 180.000 U. I.), numero complessivo 329 di cui 122 faringei, 191 rino-faringei, 7 con associazione morbillosa (3 faringei e 4 rino-faringei), 9 con associazione scarlattinosa (3 faringei e 6 rino-faringei).

Si ebbe la guarigione in 319 casi, la morte in 10.

Nei 319 guariti il reperto batteriologico divenne negativo entro 10-18 giorni in 252 (79 %), al di là di 18 giorni in 67 (21 %). Si ebbero 85 casi complicati (25,8 %): 43 con paralisi localizzata, 2 con paralisi localizzata e nefrosi, 6 con paralisi generalizzata, 1 con polineurite, 1 con emiplegia, 6 con miocardite di cui 4 morti, 6 con miocardite e broncopolmonite tutti morti, 11 con nefrosi, 9 con broncopolmonite.

Totale casi 329: guariti 319 (96,96 %), morti 10 (3,04 %).

Quarto gruppo. — *Forme maligne* (dosi di siero impiegate da 150.000 a 300.000 U. I.) numero complessivo 92 di cui 25 faringei, 62 rino-faringei, 2 con associazione morbillosa (rino-faringei), 3 con associazione scarlattinosa (1 faringeo, 2 rino-faringei).

Si ebbe la guarigione in 58 casi, la morte in 34.

Nei 58 guariti il reperto batteriologico divenne negativo entro 10-18 giorni in 47 casi (81,03 %), al di là dei 18 giorni in 11 casi (18,97 %). Si ebbero 64 casi complicati (69,5 %), 23 con miocardite di cui 22 morti, 7 con miocardite e broncopolmonite morti, 2 con miocardite e nefrosi morti, 4 con miocardite e paralisi localizzata, 4 con paralisi localizzata, 3 con paralisi localizzata e nefrosi, 1 con paralisi localizzata, e broncopolmonite, 6 con paralisi generalizzata e broncopolmonite, 7 con nefrosi, 4 con broncopolmonite di cui 1 morto, 2 con broncopolmonite ed enfisema sottocutaneo morti.

Totale casi 92: guariti 58 (63,04 %), morti 34 (36,96 %).

Quinto gruppo. — *Forme laringee* (dosi di siero impiegate da 60.000 a 150.000 U. I.), numero complessivo 626, di cui 288 lievi (compresi 9 casi con associazione morbillosa ed 1 con associazione scarlattinosa) e 338 gravi (compresi 28 con associazione morbillosa e 6 con associazione scarlattinosa).

Si ebbe la guarigione in 551 casi (in tutte le forme lievi e in 263 gravi) e la morte in 75.

Dei 551 guariti il reperto batteriologico divenne negativo entro 10-18 giorni in 472 casi (85,66 %), al di là di 18 giorni in 79 casi (14,34 %).

In nessuna delle forme lievi si dovette ricorrere all'intubazione od alla tracheotomia. Nelle forme gravi vi furono 166 intubati, 3 tracheotomizzati. Si ebbero 151 (24,12 %) casi complicati (11 a carico delle forme lievi, 140 a

carico delle forme gravi): 86 con broncopolmonite di cui 10 morti, 56 con broncopolmonite e miocardite di cui 52 morti, 2 con broncopolmonite e paralisi localizzata, 5 con miocardite di cui 3 morti, 2 con nefrosi.

Totale casi 626: guariti 551 (88 %), morti 75 (12 %).

Sesto gruppo. — *Paralisi difteriche* consecutive a forme faringee non trattate (dosi di siero impiegate da 100.000 a 150.000 U. I.) numero complessivo 11, di cui 8 con paralisi generalizzata, 3 con paralisi localizzata.

Si ebbe la guarigione in 10 casi, la morte in 1 caso di forma generalizzata per sopraggiunta broncopolmonite.

I risultati riassunti in cifre sono i seguenti:

Numero totale dei casi	2877		
Guariti clinicamente e batteriologicamente entro 10-18 giorni . . .	2360		
Guariti al di là del 18° giorno . .	390		
	——	95,58 %	
Morti	127	4,42 %	
Sequele e complicanze	345	11,99 %	
Intubati (su 626 laringei)	166	5,77 %	(26,52 % dei laringei)
Tracheotomizzati (su 626 laringei) .	3	0,10 %	(0,48 % dei laringei)

Le iniezioni di anatossina in buona parte dei casi hanno dato reazioni locali con arrossamento della parte e risentimento delle linfoghiandole regionali e generali (febbre talvolta anche fino a 40°), ma passeggere e in genere contenute in limiti molto modesti.

La mortalità è stata discreta (4,42 %), e dovuta sopratutto a complicanze nelle forme più gravi (broncopolmonite).

Nel 12,5 % dei casi abbiamo avuto dei portatori convalescenti che nella più gran parte hanno cessato di portare bacilli entro un mese. In questi abbiamo continuato a praticare anatossina ogni 5 giorni (cc. 2).

Abbiamo avuto 24 recidive, pari al 0,8 %.

Riportiamo brevemente nella tabella che segue i dati riguardanti le recidive.

In 8 casi (5, 7, 12, 14, 18, 19, 21, 23) il trattamento non ha nemmeno impedito che i soggetti andassero incontro a forme gravi, magari più gravi della volta precedente. Le recidive si sono avute a scadenza abbastanza breve: da un minimo di 2 mesi (caso 17) ad un massimo di 21 mesi (caso 19). Tutti i casi recidivati sono però andati a guarigione.

***

In alcuni dei casi in esame abbiamo voluto saggiare il contenuto di antitossina nel siero di sangue prima del trattamento, durante il trattamento e dopo la guarigione.

Distinguiamo tali casi in due gruppi a seconda dell'anatossina usata.

In un primo gruppo di 22 malati fu usata anatossina difterica a 25-35 U. per cc.; in un secondo gruppo di 8 malati fu usato il vaccino deposito Al. F. T. Behring contenente 150-200 U. protettive per cc.

Diamo di questi malati un cenno storico e la curva antitossica. In tutti i casi la diagnosi era stata fatta batteriologicamente; non era stato praticato siero prima dell'ingresso, e dopo la dimissione le determinazioni si sono proseguite ambulatoriamente. Nessuno di questi casi era stato vaccinato contro la difterite.

NOME, ETÀ	Data del primo attacco	DIAGNOSI	Data del secondo attacco	DIAGNOSI
1. – G. Sergio (mesi 16)	VI-1939	Dift. nasale lieve	VI-1940	Dift. nasale lieve
2. – G. Armando, (anni 2).	VIII-1939	Dift. faringea media gravità	III-1940	Dift. rino-faringea lieve
3. – S. Emma (anni 4)	X-1939	Dift. faringea-laringea grave	VI-1940	Dift. rino-faringea media gravità
4. – F. Mirella (anni 3)	XII-1939	Dift. rino-faringea media gravità	IV-1940	Dift. rino-faringea e otite difterica
5. – N. Stefania (anni 4)	II-1940	Dift. faringea lieve	VI-1940	Dift. rino-faringea grave
6. – De A. M. Antonietta (anni 4)	V-1939	Dift. faringea media gravità	IX-1939	Dift. rino-faringea media gravità
7. – Di R. Giovanni (anni 2 e mezzo)	I-1940	Dift. rino-faringea media gravità	IX-1940	Dift. rino-faringea grave
8. – L. Italia (anni 10)	X-1939	Dift. faringea media gravità	IV-1940	Dift. rino-faringea lieve
9. – C. Tea (anni 8)	II-1940	Dift. rino-faringea media gravità	IX-1940	Dift. rino-faringea lieve
10. – D. V. Antonietta (mesi 13)	V-1940	Dift. rino-laringea grave (intub. e broncop.)	VIII-1940	Dift. rino-faringea media gravità
11. – T. Mariano (anni 9)	II-1940	Dift. rino-faringea media gravità	XII-1940	Dift. rino-faringea lieve
12. – M. Rossana (anni 2)	V-1940	Dift. rino-faringea grave	XI-1940	Dift. rino-faringea grave
13. – P. Marisa (anni 7)	V-1940	Dift. rino-faringea media gravità	XI-1940	Dift. rino-faringea lieve
14. – F. Gina (anni 3)	IV-1939	Dift. laringea lieve	III-1940	Dift. laringea grave
15. – D'A. Giovina (anni 9)	XII-1939	Dift. laringea lieve	III-1940	Dift. rino-laringea lieve
16. – B. Arnaldo (anni 4)	VII-1939	Dift. faringea lieve	II-1940	Dift. faringea lieve
17. – G. Lina (anni 4)	I-1940	Dift. laringea lieve	III-1940	Dift. rino-laringea lieve
18. – D. M. Franca (anni 2)	XII-1939	Dift. rino-faringea media gravità	III-1940	Dift. rino-laringea grave
19. – S. Raffaele (anni 3)	IV-1939	Dift. rino-faringea lieve	II.1941	Dift. rino-faringea grave
20. – P. Gino (anni 8)	VII-1939	Dift. faringea lieve	II-1940	Dift. nasale lieve
21. – P. Giancarlo (anni 3 e mezzo)	VII-1940	Dift. rino-faringea grave	II-1941	Dift. laringea grave
22. – F. Anna (anni 18)	III-1940	Dift. rino-faringea lieve	III-1941	Dift. faringea lieve
23. – F. Maria (anni 12)	XI-1940	Dift. rino-faringea lieve	VII-1941	Dift. rino-faringea grave
24. – S. Rossana (mesi 11)	XII-1940	Dift. rino-laringea grave	X-1941	Dift. rino-faringea lieve

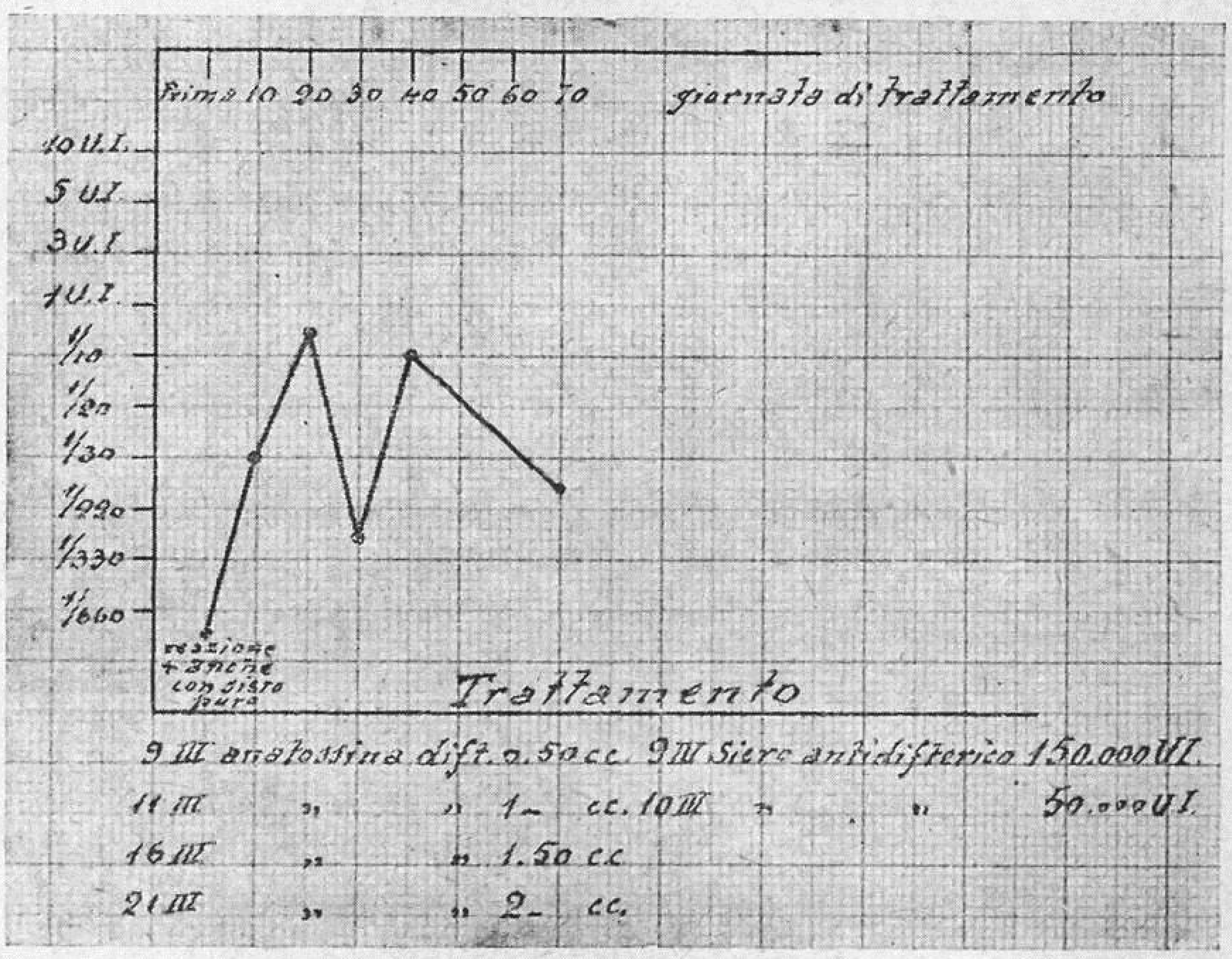
Per il dosaggio dell'antitossina ci siamo serviti del metodo di Roemer sulla cavia, adoperando una tossina rigorosamente dosata.

In ogni singola esperienza abbiamo praticato prove di controllo, mescolando la tossina con soluzione fisiologica.

PRIMA SERIE

CASO I. — *Difterite rino-faringea maligna.* — V. Marcella, di anni 18. Entra in Clinica il 9 giugno 1940 in quinta giornata di malattia. All'ingresso: Abbondante essudato pseudomembranoso su fondo necrotico, interessante pilastri, tonsille, ugola e faringe. Foetor ex ore. Collo proconsolare. Nelle urine presenza di albumina, di cellule renali e cilindri granulosi. Trattamento anatossinico come da schema. Quindi siero antidifterico 150.000 U.I. il 1° giorno e 50.000 U.I. il giorno seguente. Ipodermoclisi glucosate da 250 cc. Il 15 marzo i processi di riparazione sono in atto e la necrosi ha pressochè eliminato la tonsilla D. Il giorno 18 marzo paresi del velopendulo. Il 1° aprile paresi dei muscoli dell'accomodazione. Il 19 aprile netta aritmia prevalentemente di tipo extrasistolico. Il 23 aprile paresi dei muscoli costrittori del faringe. Per il pericolo di complicanze ab ingestis si ricorre a ipodermoclisi glucosate e clisteri nutritivi. Dati i disturbi di alto grado si ricorre nuovamente al siero e nei giorni 24-25-26 aprile si iniettano 120.000 U.I. di siero antidifterico. La ricerca del b. difterico risultò negativa sin dal 16 marzo.

GRAFICO I — CASO I — V. MARCELLA.

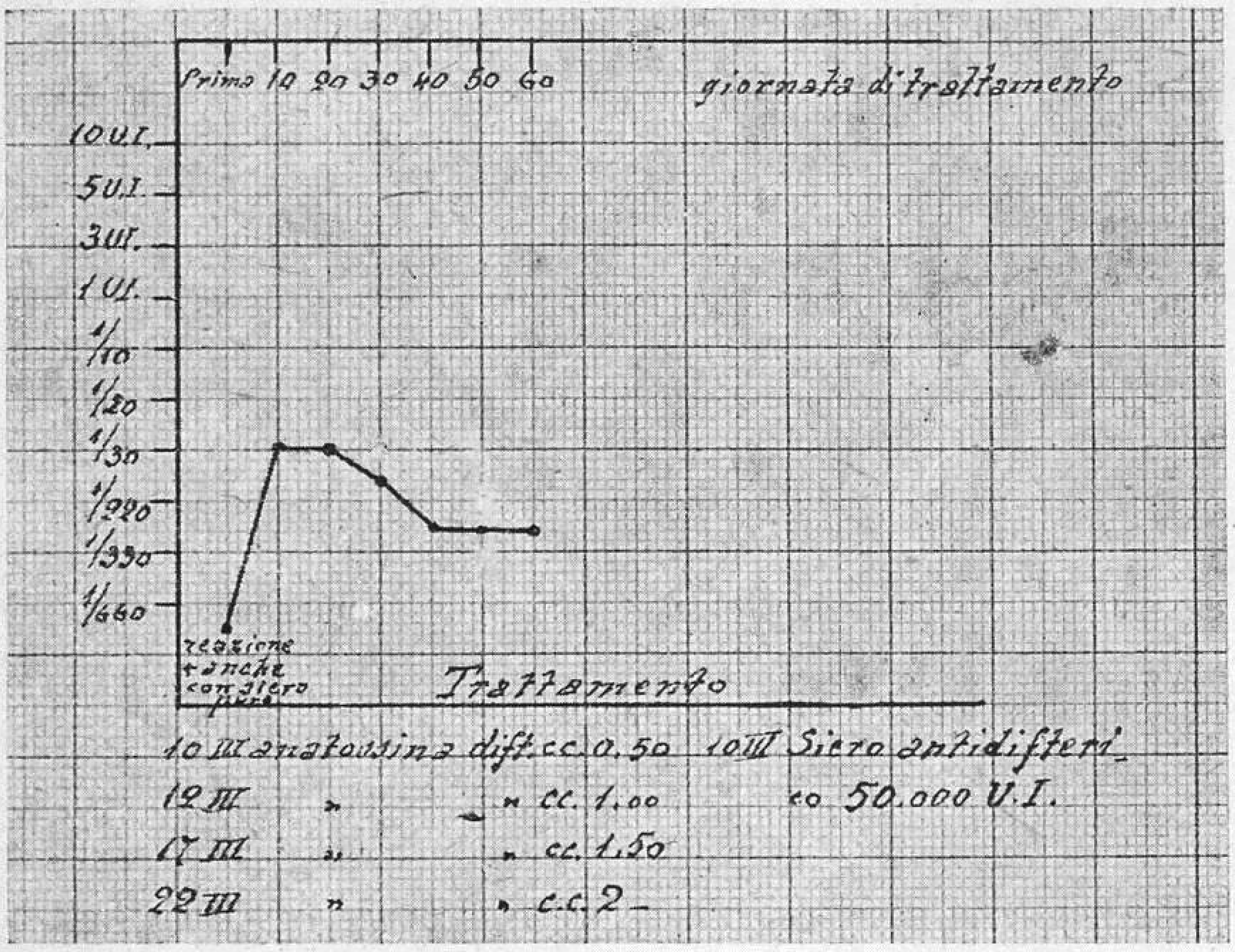


Difterite rino-faringea maligna.

L'ultimo dosaggio è stato praticato 23 giorni dopo l'ultima iniezione di siero, quando con ogni probabilità il siero era stato quasi del tutto eliminato (vedi Grafico 1°).

CASO II. — *Difterite rino-faringea comune.* — T. Velia, di anni 8. Entra in Clinica il 10 marzo 1940 in terza giornata di malattia. All'ingresso presenta scarso essudato pseudomembranoso aderente sulla tonsilla di D. e croste al naso. Fa il solito trattamento con anatossina e 50.000 U.I. di siero antidifterico dopo un'ora dalla prima iniezione di anatossina. La gola si deterge rapidamente, anche le croste al naso scompaiono. Il 17 marzo compare modesta malattia da siero che dura 2 giorni. Il 14 aprile viene dimessa guarita e torna ambulatoriamente per il dosaggio dell'antitossina. Ricerca del bacillo di Löffler negativa dal 17 marzo (vedi Grafico 2°).

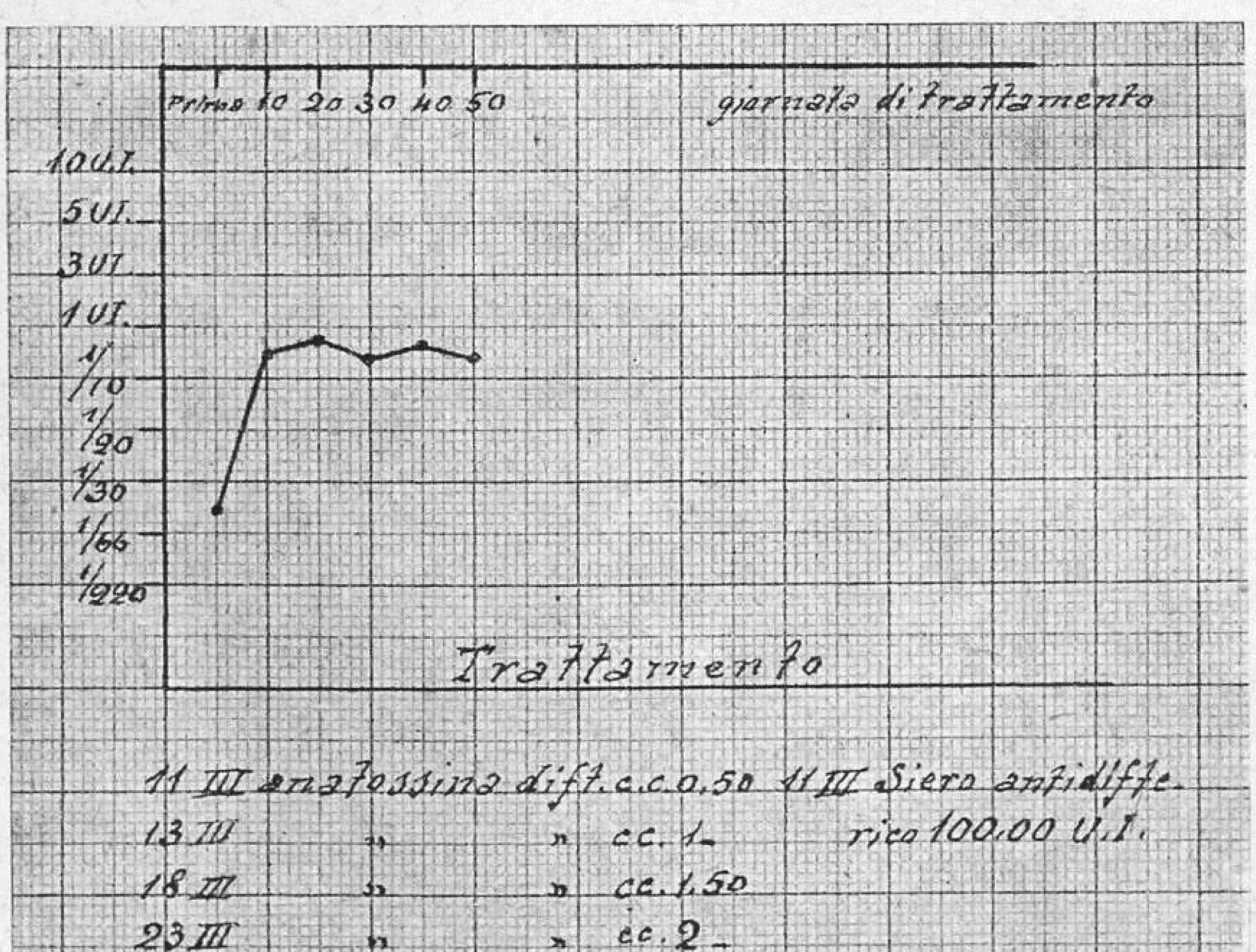
GRAFICO II — CASO II — T. VELIA.



Difterite rino-faringea.

CASO III. — *Difterite faringo-laringea.* — G. Pietro, di anni 4. Entra in Clinica l'11 marzo 1940 in ottava giornata di malattia. All'ingresso tonsille ipertrofiche: quella di S. rivestita da essudato pseudomembranoso giacente su fondo necrotico. Voce rauca.

GRAFICO III — CASO III — G. PIETRO.

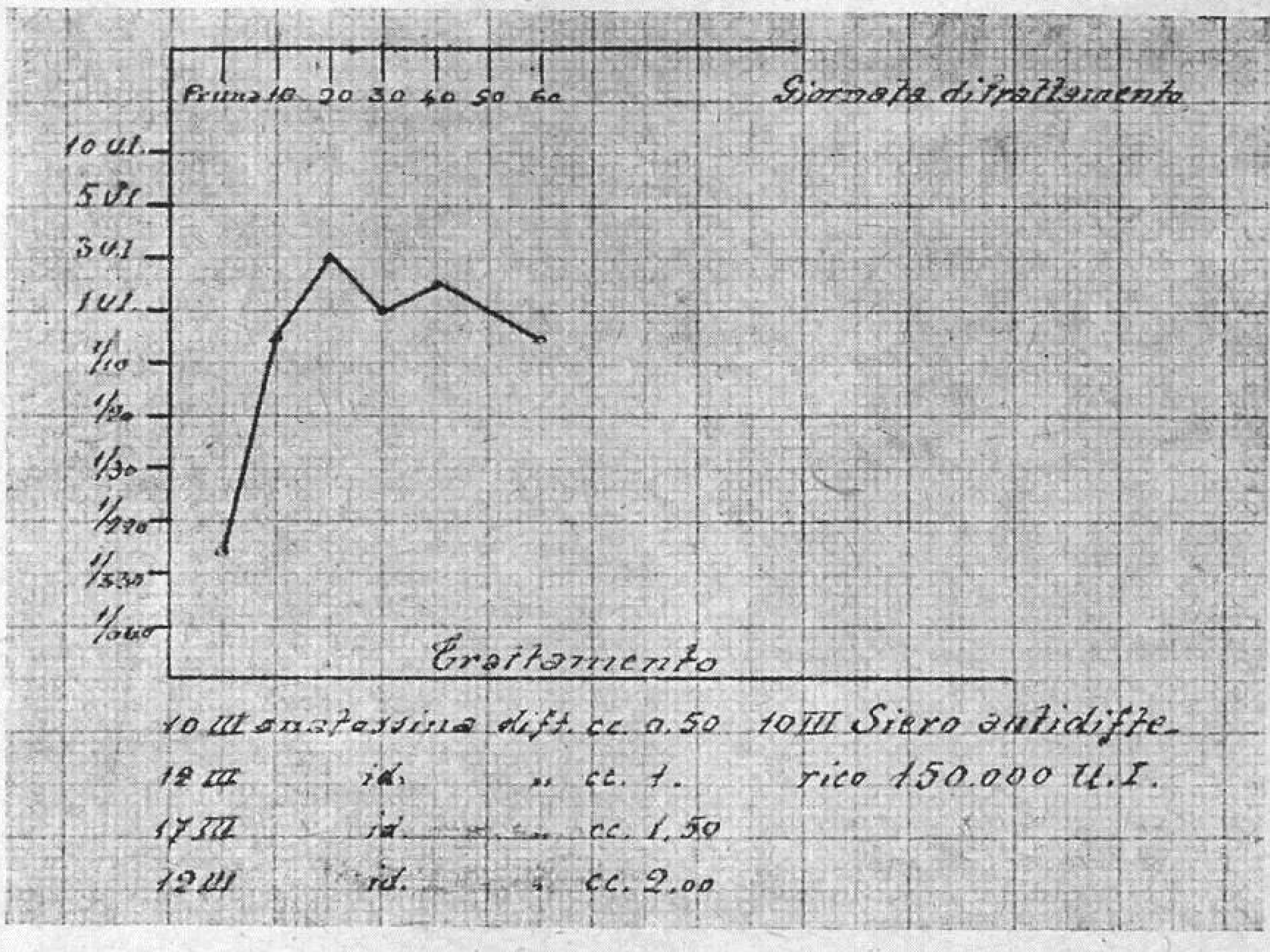


Difterite faringo-laringea.

Tosse abbaiante. Solito trattamento anatossinico e iniezione di siero antidifterico da 100.000 U.I. La voce si fa normale e la gola si deterge. Dal 28 marzo la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa. Viene dimesso il 5 maggio 1940 (vedi Grafico 3°).

CASO IV. — *Difterite faringea grave.* — A. Bernardo, di anni 30. Entra in Clinica il 10 marzo 1940. All'ingresso presenta angina difterica estensiva. Solito trattamento anatossinico e sierico (150.000 U.I.). La gola si deterge abbastanza rapidamente (17 mar-

GRAFICO IV — CASO IV — A. BERNARDO.

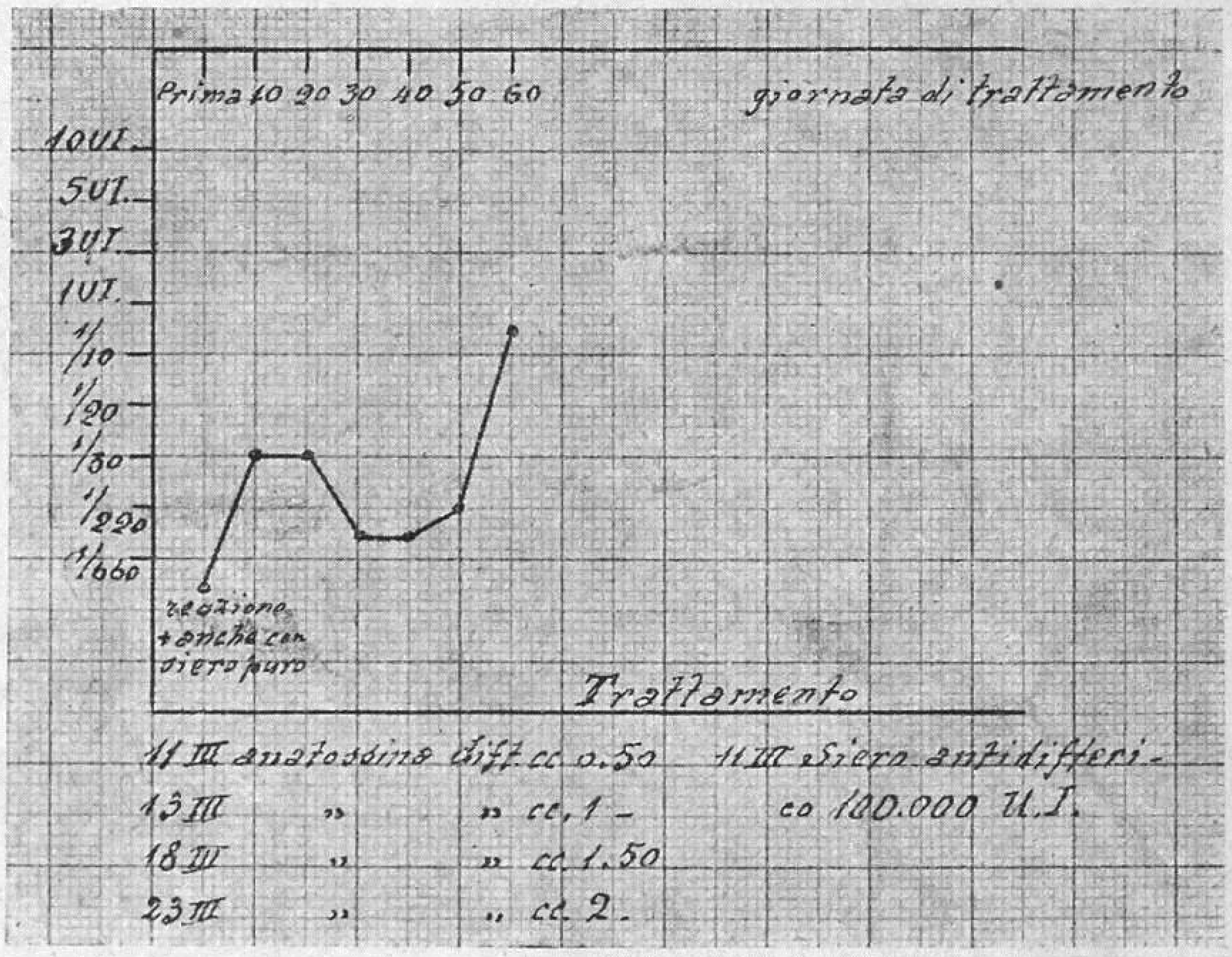


Difterite faringea (forma grave).

zo) e dal 16 marzo la ricerca del b. di Löffler risulta negativa. Il 29 marzo può lasciare la Clinica guarito. Continua il dosaggio dell'anatossina ambulatoriamente (vedi Grafico 4°).

CASO V. — *Difterite faringea di media gravità.* — C. Novera, di anni 17. Entra in Clinica l'11 marzo 1940 in terza giornata di malattia. All'ingresso presenta angina difterica di media gravità. Solito trattamento anatossinico e 100.000 U.I. di siero antidifterico.

GRAFICO V — CASO V — C. NOVERA.

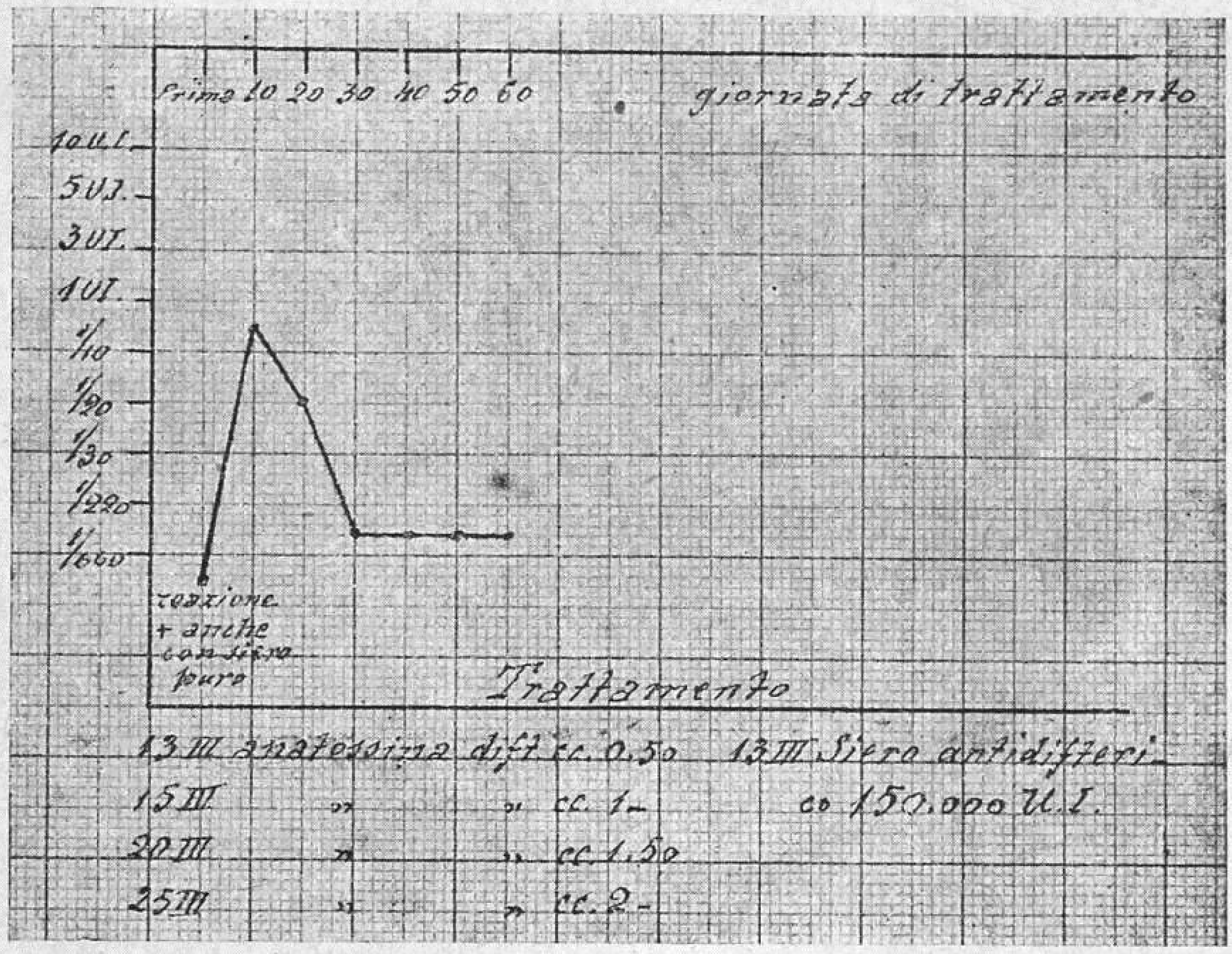


Difterite faringea.

Modica reazione da anatossina dopo la seconda iniezione. Sin dal 19 marzo gola detersa e ricerca del b. di Löffler negativa. Viene dimessa il giorno 11 maggio (vedi Grafico 5°).

CASO VI. — *Difterite faringo-laringea.* — C. Giovanni Battista, di anni 4. Entra in Clinica il 13 marzo in quarta giornata di malattia. All'ingresso modico essudato sulle tonsille ipertrofiche, voce afona e tirage. Solito trattamento anatossinico e 150.000 U.I. di siero antidifterico. Inoltre gli vengono somministrati antispastici. Il tirage continua

Grafico VI — Caso VI — C. Giovanni Battista.

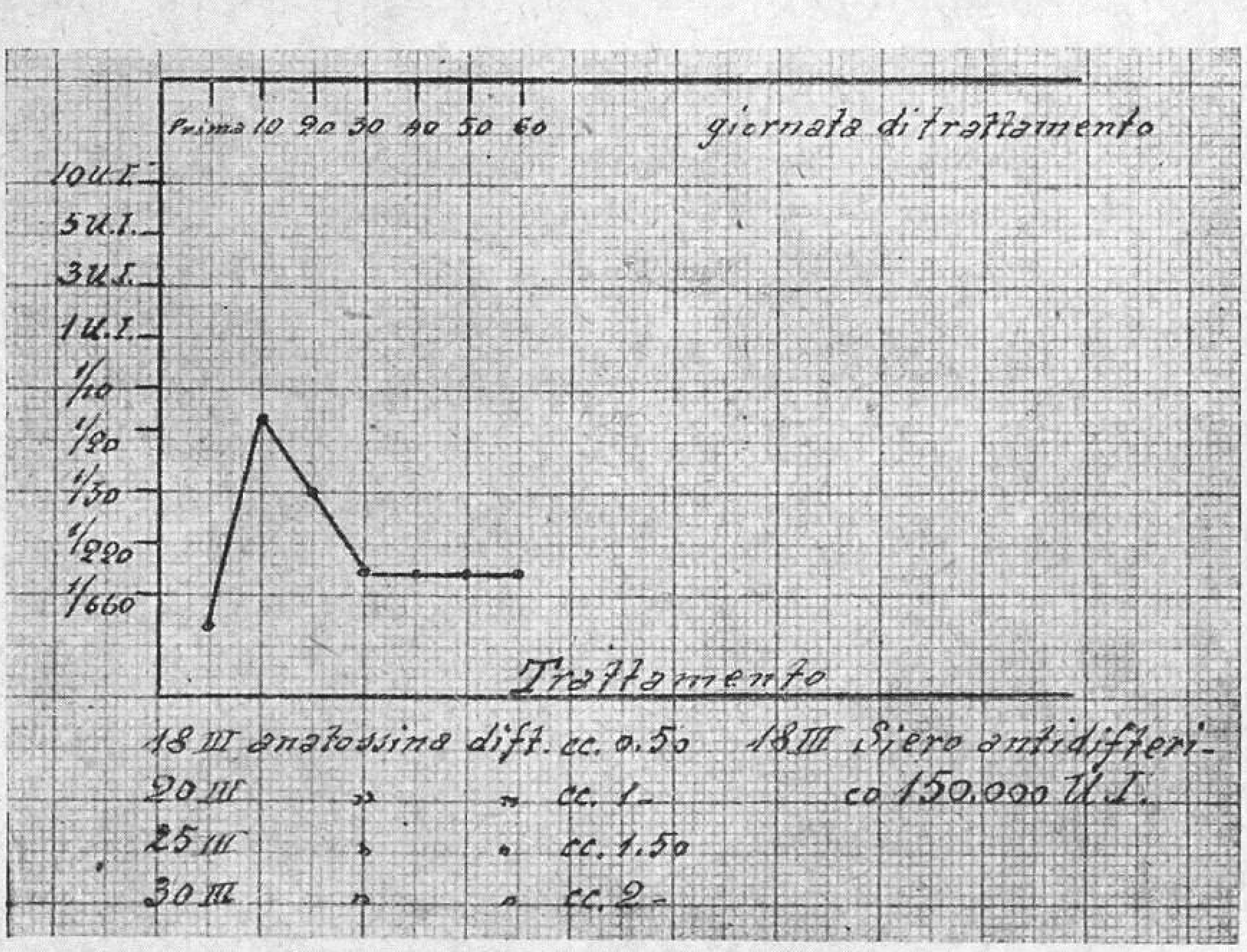


Difterite faringo-laringea.

a crisi, tanto che il 16 marzo si deve ricorrere all'aspirazione sul laringe che dà esito a frammenti di pseudomembrane e dà discreto sollievo al paziente. Nei giorni seguenti il tirage scompare e la voce diviene pressochè normale. La ricerca del b. di Löffler risulta già negativa dal 23 marzo. Il p. lascia la Clinica guarito il 16 maggio 1940 (vedi Grafico 6°).

Caso VII. — *Difterite laringea e morbillo.* — F. Mario, di anni 5. Entra in Clinica il 18 marzo 1940 in seconda giornata di malattia. All'ingresso la gola è detersa; presenta tuttavia voce rauca, tosse abbaiante e modico tirage. Solito trattamento anatossinico e

Grafico VII — Caso VII — F. Mario.

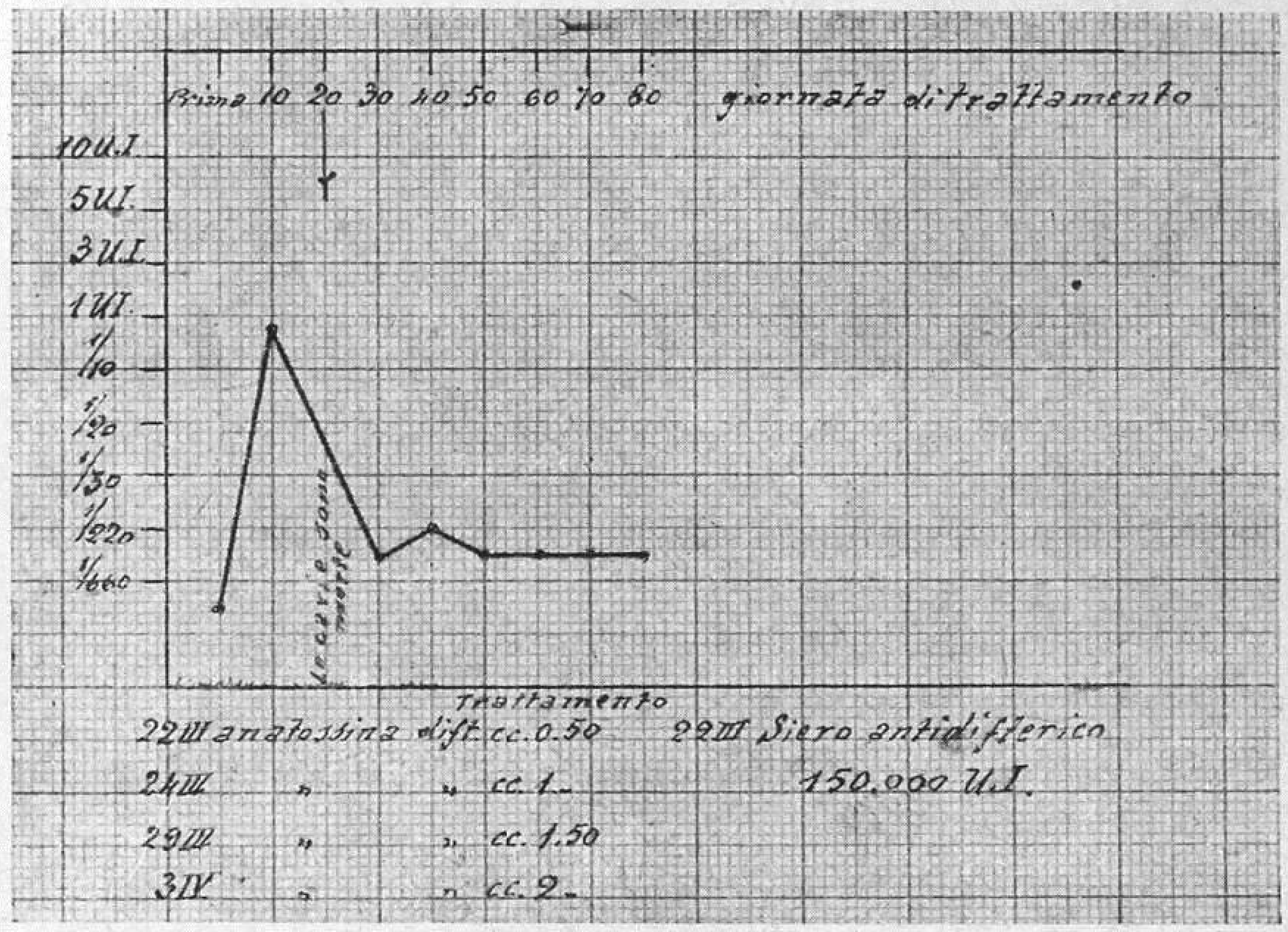


Difterite laringea e morbillo.

150.000 U.I. di siero. Il 20 marzo compare morbillo che decorre senza complicanze. La ricerca del b. di Löffler è negativa fin dal 23 marzo. Il p. può venir dimesso guarito il 5 maggio 1940 (vedi Grafico 7°).

Caso VIII. — *Difterite rino-faringo-laringea grave e auricolare.* — S. Prisca, di anni 2. Entra in Clinica il 22 marzo 1940 in sesta giornata di malattia. All'ingresso essudato pseudomembranoso che ricopre le tonsille ipertrofiche ed anche l'ugola, croste al naso e modico tirage. Solito trattamento anatossinico, poi 150.000 U.I. di siero an-

Grafico VIII — Caso VIII — S. Prisca.

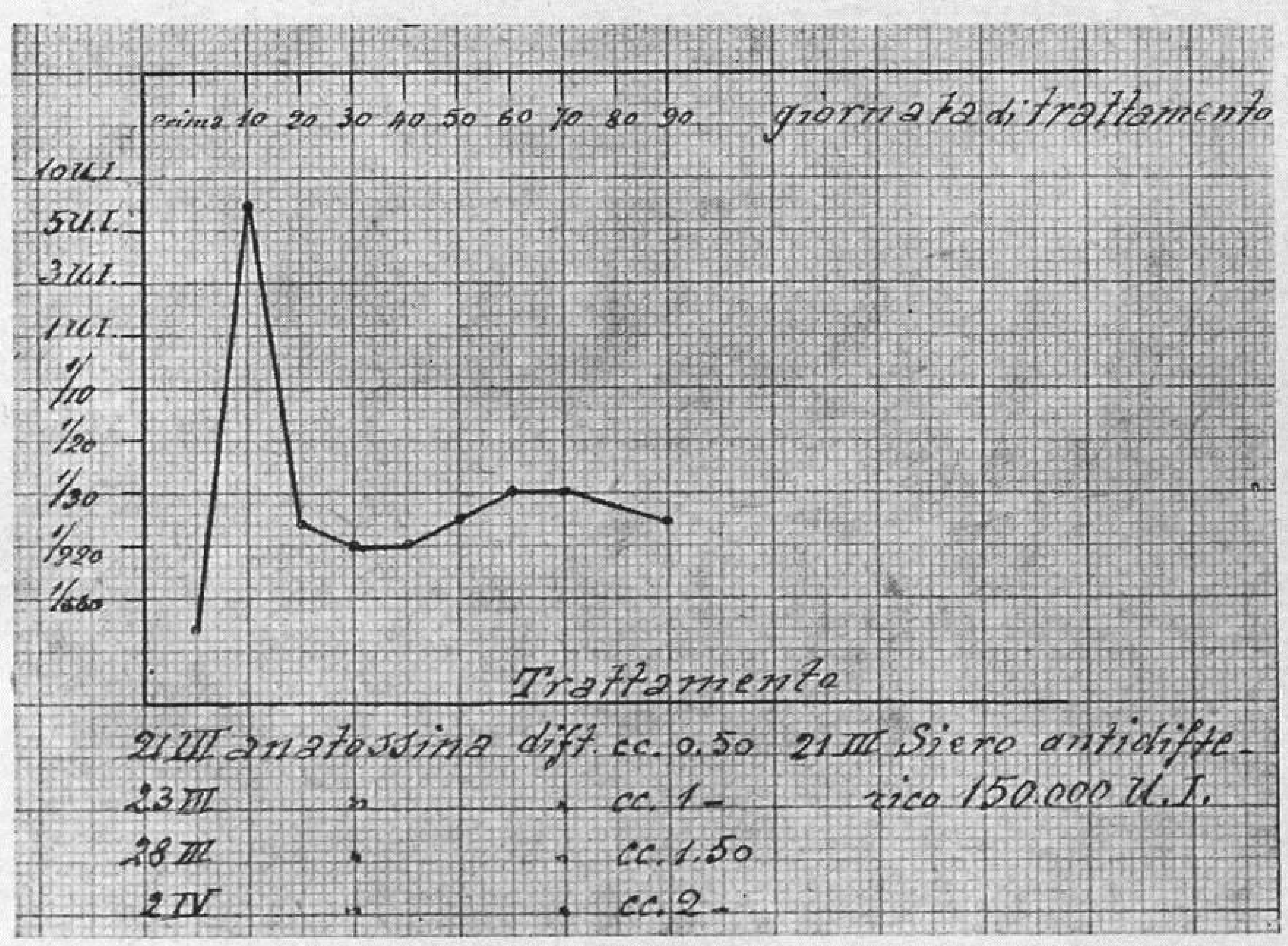


Difterite rino-faringo-laringea (forma grave) Otite difterica S.

tidifterico. Il 29 marzo la gola è detersa. Il 7 aprile compare otite media purulenta S. L'esame dell'essudato purulento auricolare dà reperto positivo per il b. di Löffler. A poco a poco anche detta secrezione cessa. La ricerca del b. di Löffler risulta negativa dal 17 maggio e la p. può venir dimessa guarita il 26 maggio 1940 (vedi Grafico 8°).

Caso IX. — *Difterite rino-faringea grave.* — T. Giulia, di anni 4. Entra in Clinica il 21 marzo 1940 in terza giornata di malattia. All'ingresso presenta essudato pseudo-

Grafico IX — Caso IX — T. Giulia.



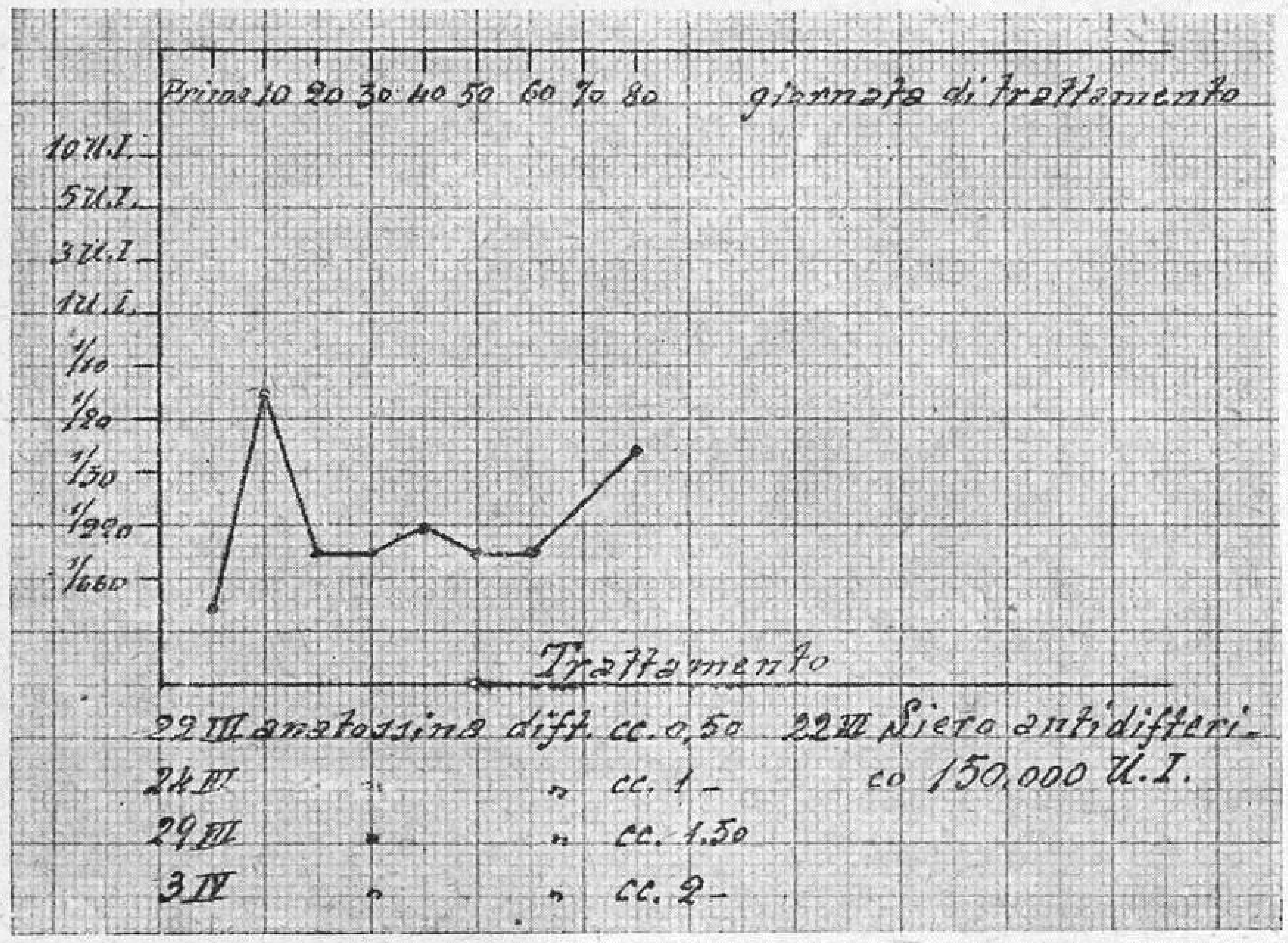
Difterite rino-faringea (forma grave).

membranoso sulle tonsille, sulle fauci, sull'ugola ed in parte sul palato molle; croste al naso; linfoghiandole angolomandibolari nettamente ingrossate specie a S.; foetor ex ore. Consueto trattamento anatossinico e 150.000 U.I. di siero antidifterico. Il 28 marzo

la gola è tornata normale, e il 30 marzo la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa. Il 19 maggio la paziente può venir dimessa guarita (vedi Grafico 9°).

Caso X. — *Difterite rino-faringo-laringea grave.* — G. Vittorio, di anni 4. Entra in Clinica il 22 marzo 1940 in settima giornata di malattia. All'ingresso voce afona e notevole tirage, essudato sulle fauci. Si procede all'aspirazione sul laringe che dà esito a frammenti di pseudomembrane, senza peraltro dare sollievo al bambino. Si procede allora all'intubazione col N. 3-4 di metallo. Gli si pratica l'anatossina secondo lo schema

Grafico X — Caso X — G. Vittorio.

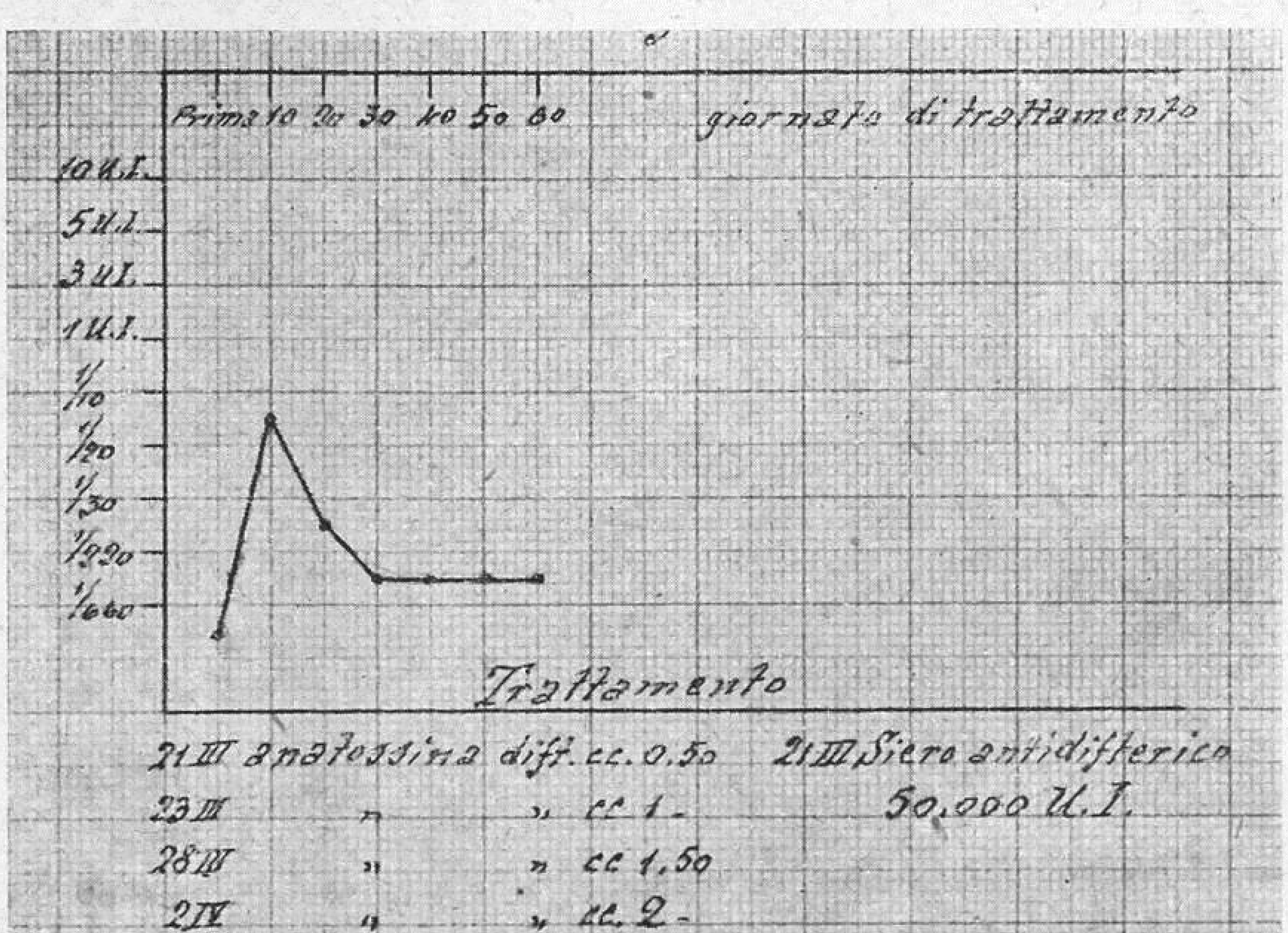


Difterite rino-faringo-laringea (forma grave).

detto e quindi 150.000 U.I. di siero antidifterico. Il 6 aprile si estuba. Continua a respirare discretamente, ma la voce resta afona. Il 14 aprile subentra spasmo laringeo e si deve procedere nuovamente all'intubazione. Si estuba spontaneamente nella notte. Poi a poco a poco la voce riprende il timbro normale. Fin dal 1° aprile reperto negativo di bacilli difterici. Il 18 maggio 1940 viene dimesso guarito (vedi Grafico 10°).

Caso XI. — *Difterite faringea lieve.* — S. Giorgio, di anni 9. Entra in Clinica il 23 marzo 1940 in quarta giornata di malattia. All'ingresso presenta tonsille nettamente

Grafico XI — Caso XI — S. Giorgio.

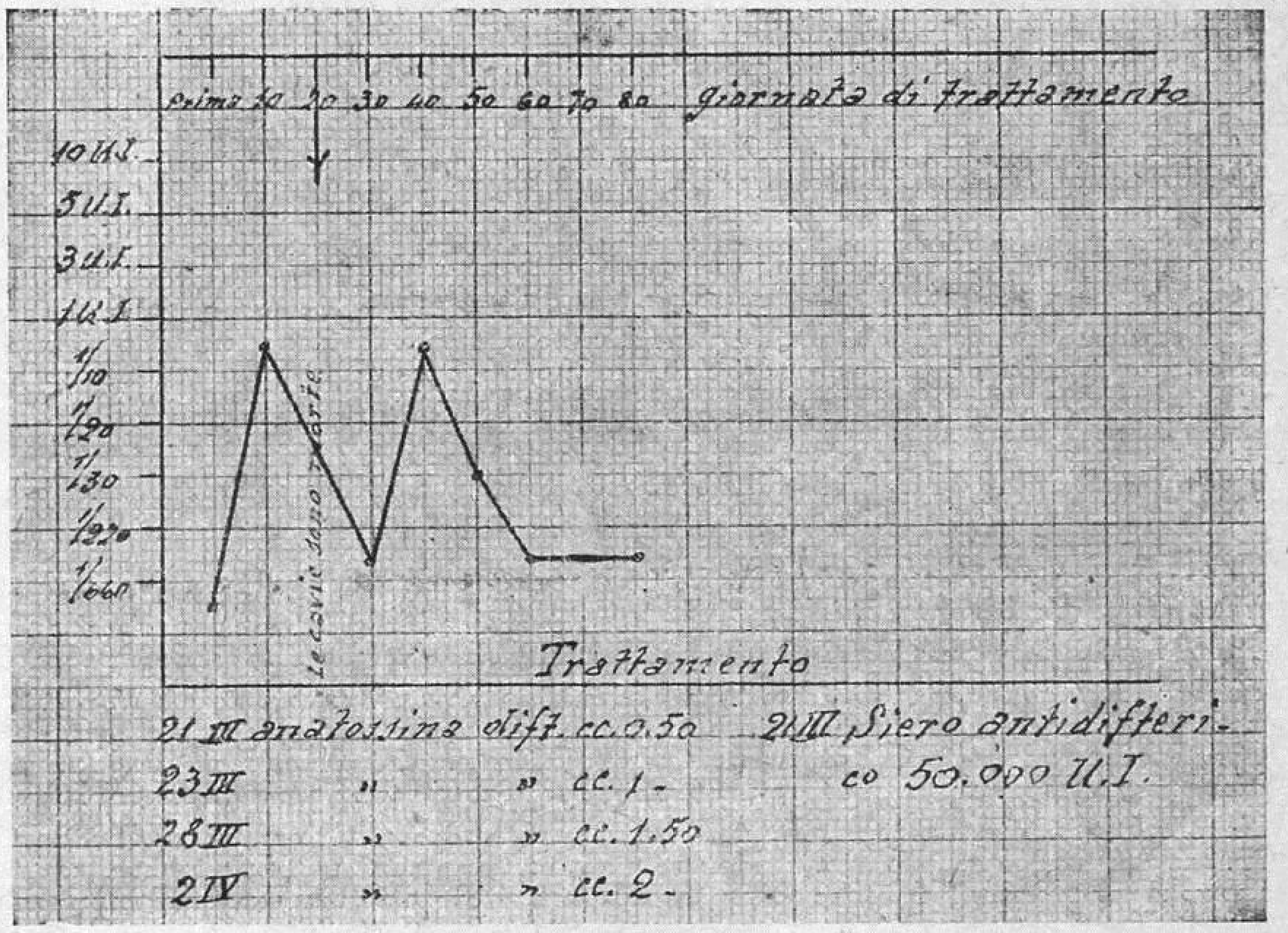


Difterite faringea.

ipertrofiche con essudato a tipo follicolare ma aderente Si procede al solito trattamento con anatossina e quindi con siero (50.000 U.I.). La gola diviene rapidamente normale e la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa a partire dal 28 marzo. Il paziente viene dimesso il 28 aprile 1940 (vedi Grafico 11°).

Caso XII. — *Difterite rino-faringea lieve.* — A. Ezio, di anni 13. Entra in Clinica il 21 marzo 1940 in terza giornata di malattia. Presenta croste al naso e scarso essudato a tipo catarrale sulle tonsille. Solito trattamento con anatossina e siero antidifterico

Grafico XII. — Caso XII. — A. Ezio.

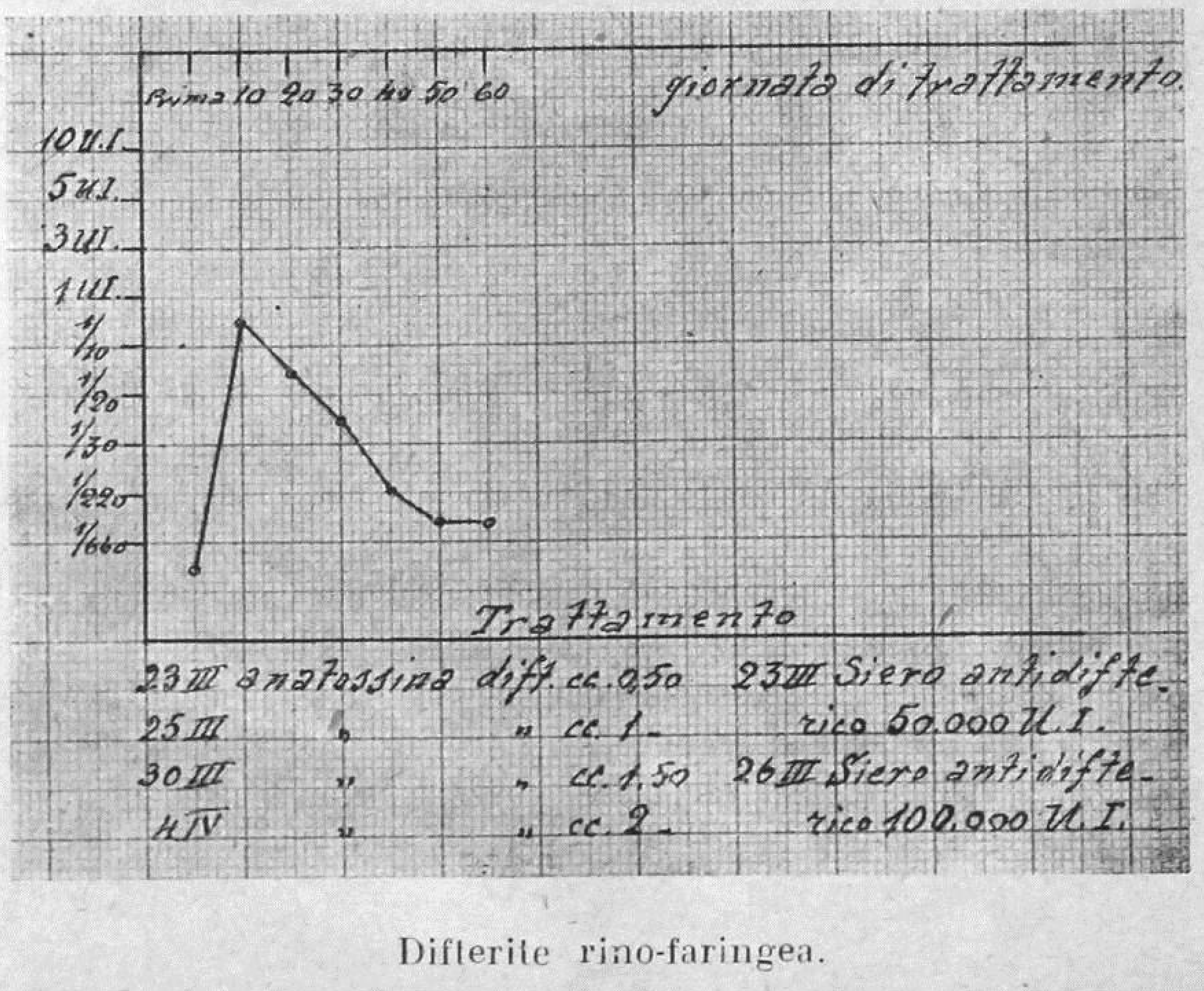


Difterite rino-faringea.

(50.000 U.I.). Le condizioni del rino-faringe si sono rapidamente normalizzate e fin dal 28 marzo la ricerca del bacillo di Löffler è stata negativa. Il paziente viene dimesso guarito il 25 aprile (vedi Grafico 12°).

Caso XIII. — *Difterite rino-faringea di media gravità.* — F. Mario, di anni 5. Entra in Clinica il 23 marzo 1940 in ventesima giornata di malattia. Si presenta in condizioni generali scadute. All'esame locale presenta croste al naso e scarso essudato aderente sul pilastro anteriore D. L'esame batteriologico dell'essudato, oltre il bacillo di

Grafico XIII — Caso XIII — F. Mario.

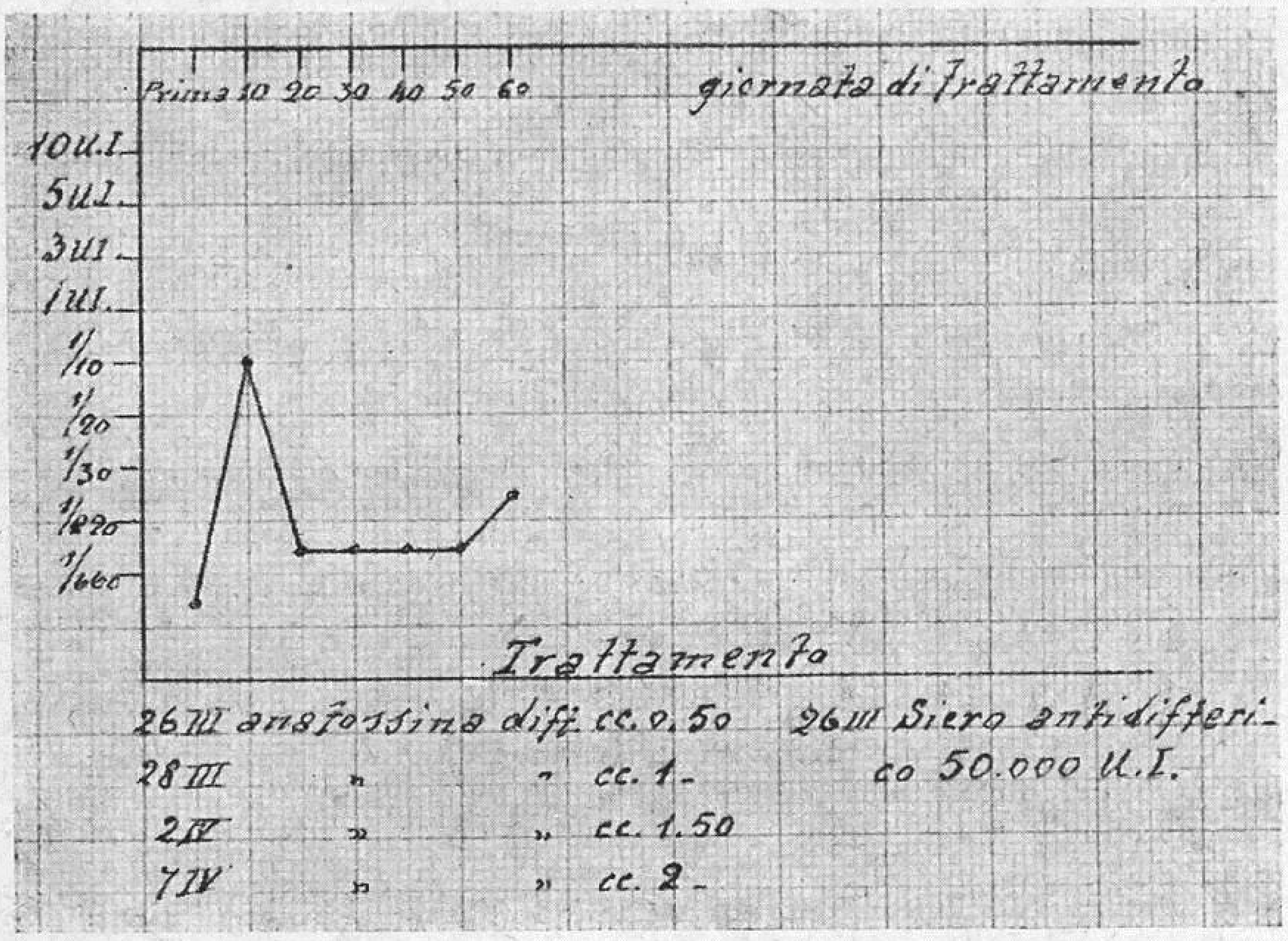


Difterite rino-faringea.

Löffler, mette in evidenza anche la presenza di forme fuso-spirillari. Viene trattato con anatossina difterica, siero antidifterico 150.000 U.I. e gr. 0,15 di Neo I.C.I. intramuscoli. Le condizioni locali migliorano. Il 10 aprile compare broncopolmonite D. che tende lentamente a risolvere. Tuttavia il paziente può venir dimesso guarito il 19 maggio 1940 (vedi Grafico 13°).

Caso XIV. — *Difterite rino-faringea e morbillo.* — G. Marcello, di anni 6. Entra in Clinica il 26 marzo 1940 in seconda giornata di malattia. All'ingresso presenta scarso essudato a tipo follicolare sulle tonsille ipertrofiche. L'esame batteriologico dell'essudato rino-faringeo dà reperto positivo per il bacillo di Löffler. Solito trattamento con ana-

Grafico XIV — Caso XIV — G. Marcello.

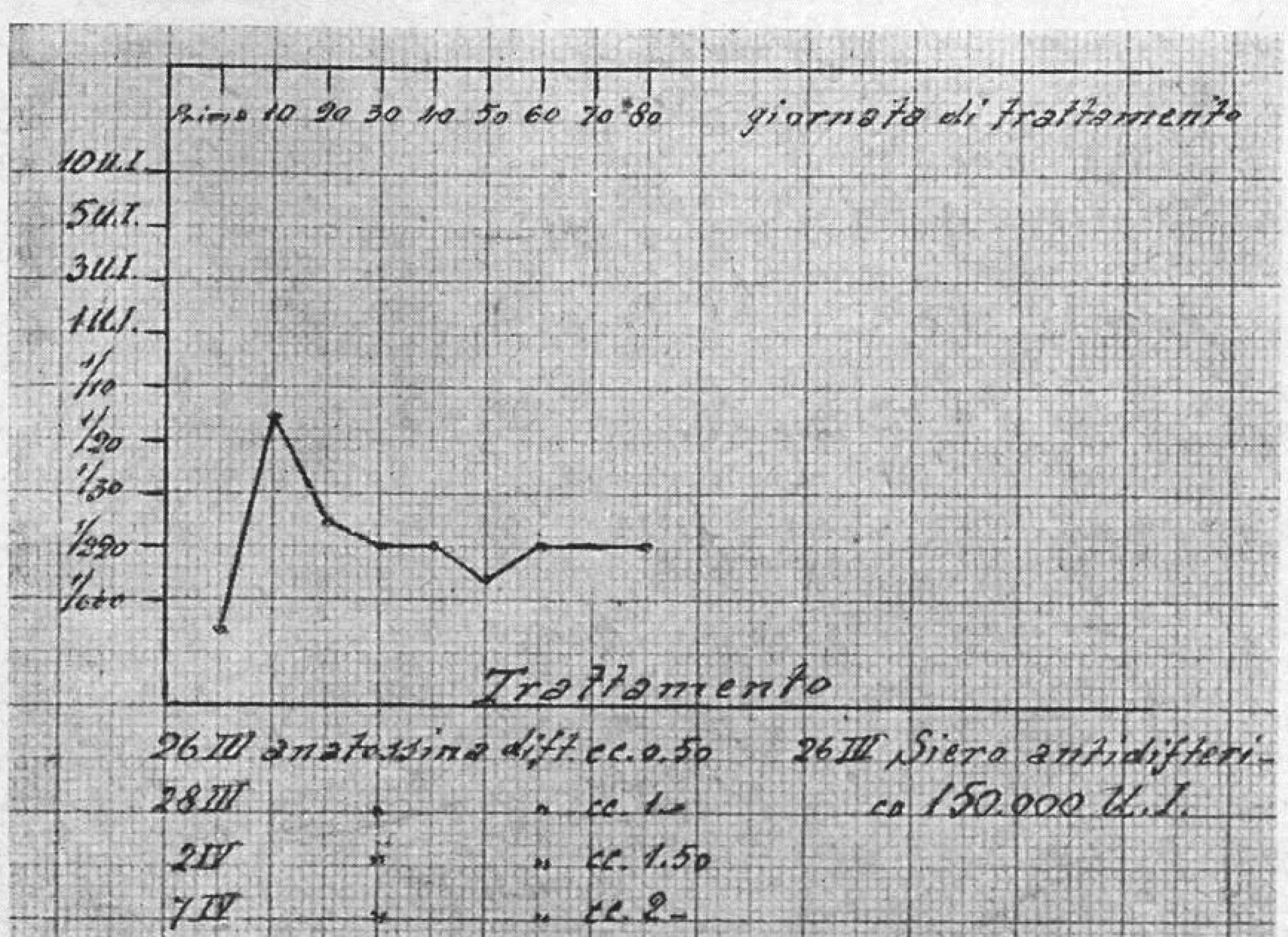


Difterite rino-faringea e morbillo.

tossina e siero antidifterico 50.000 U.I. La gola si deterge rapidamente e la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa dal 1° aprile 1940. Il 13 aprile compare varicella ed il 14 aprile morbillo che decorrono senza complicanze. Il 26 maggio il paziente viene dimesso dalla Clinica guarito (vedi Grafico 14°).

Caso XV. — *Difterite rino-faringea grave.* — A. Rosina, di anni 7. Entra in Clinica il 26 marzo 1941 in sesta giornata di malattia. All'ingresso presenta tonsille ipertrofiche,

Grafico XV — Caso XV — A. Rosina.

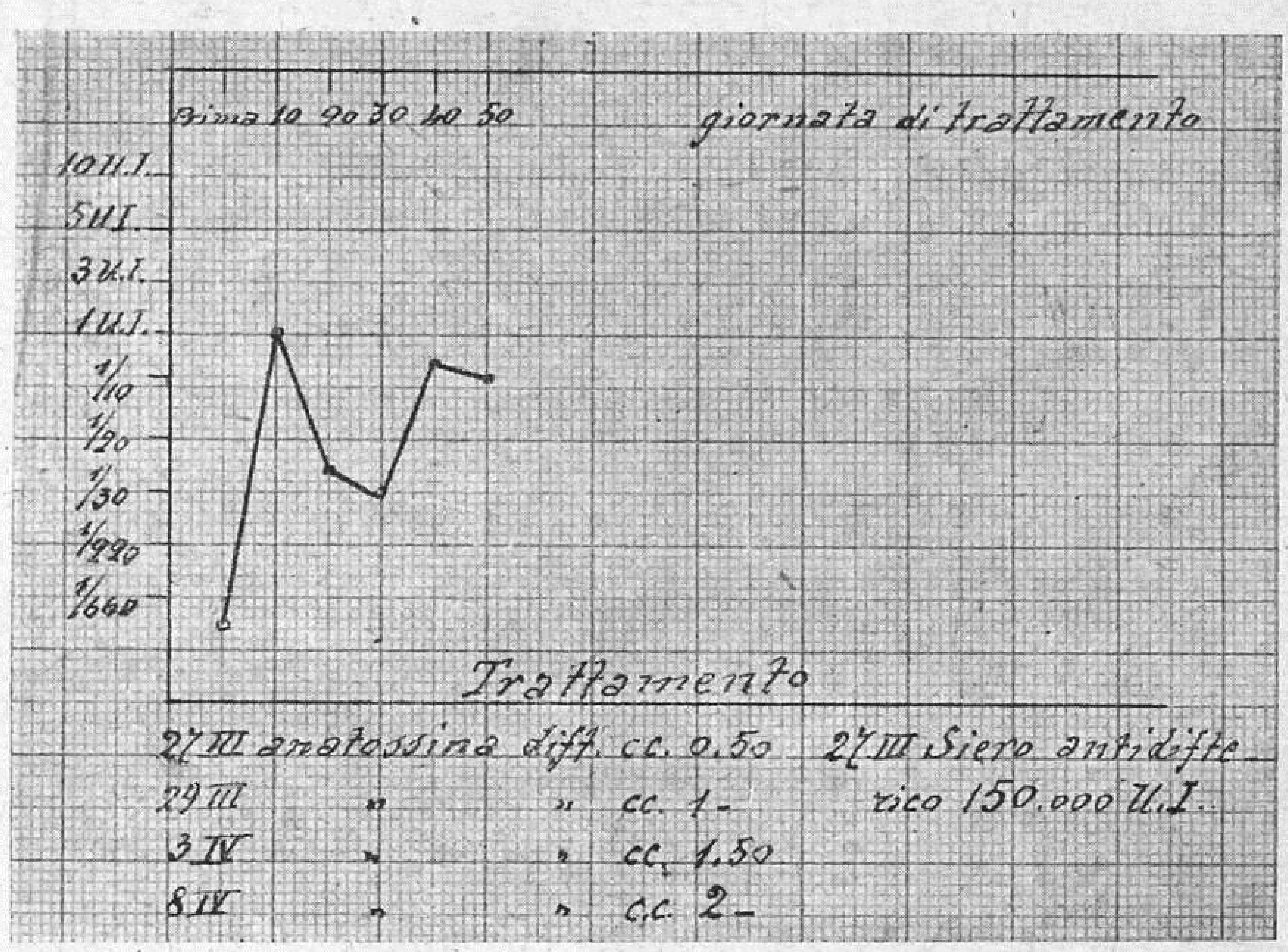


Difterite rino-faringea (forma grave).

rivestite da essudato pseudomembranoso aderente che interessa in parte anche l'ugola. Dal naso si ha scolo di essudato muco-purulento. Foetor ex ore. All'esame delle urine: albumina presente non dosabile; nel sedimento cellule renali e qualche cilindro granuloso. Si pratica il solito trattamento anatossinico e inoltre siero antidifterico 150.000 U. I. La ricerca del bacillo di Löffler è risultata negativa fin dal primo aprile. Il 2 maggio compare paresi del velopendulo. A poco a poco detta paresi regredisce finchè la paziente può venir dimessa il 26 maggio (vedi Grafico 15°).

CASO XVI. — *Difterite rino-faringea grave e scarlattina.* — D. Fiorenzo, di anni 5. Entra in Clinica il 27 marzo 1940 in seconda giornata di malattia. All'ingresso presenta abbondantissimo essudato pseudomembranoso sulle tonsille e sull'ugola, inoltre esan-

GRAFICO XVI — CASO XVI — D. FIORENZO.

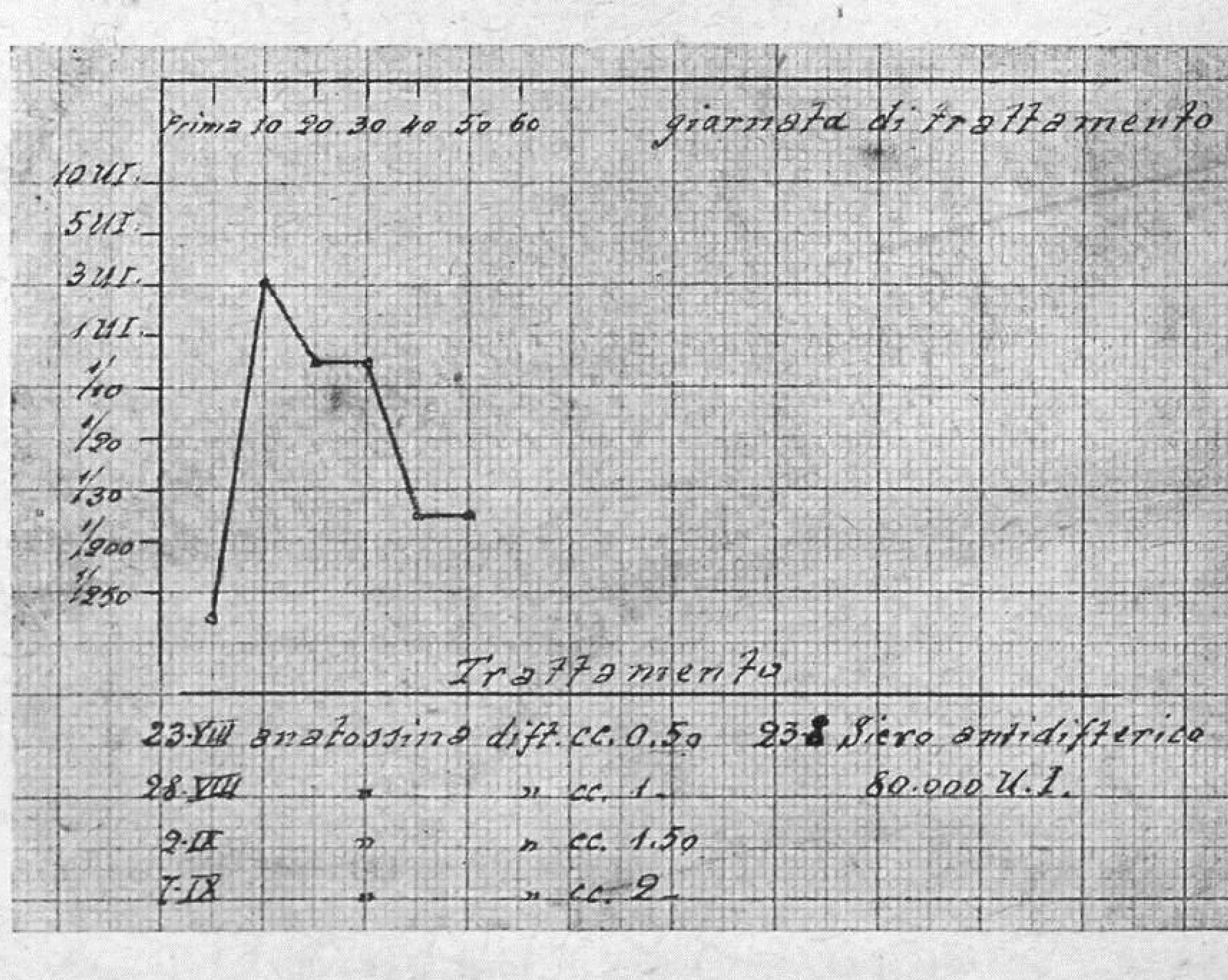


Difterite rino-faringea e scarlattina.

tema scarlattinoso. Solito trattamento con anatossina e quindi siero 150.000 U. I. Il 31 marzo la gola è detersa. La ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa fin dal 1° aprile. Le condizioni vanno via via migliorando finchè il 16 maggio il paziente viene dimesso guarito (vedi Grafico 16°).

CASO XVII. — *Difterite rino-faringea lieve.* — Di C. Adriana, di anni 4. Entra in Clinica il 23 agosto 1941 in seconda giornata di malattia. All'ingresso presenta faringe e

GRAFICO XVII — CASO XVII — DI C. ADRIANA.

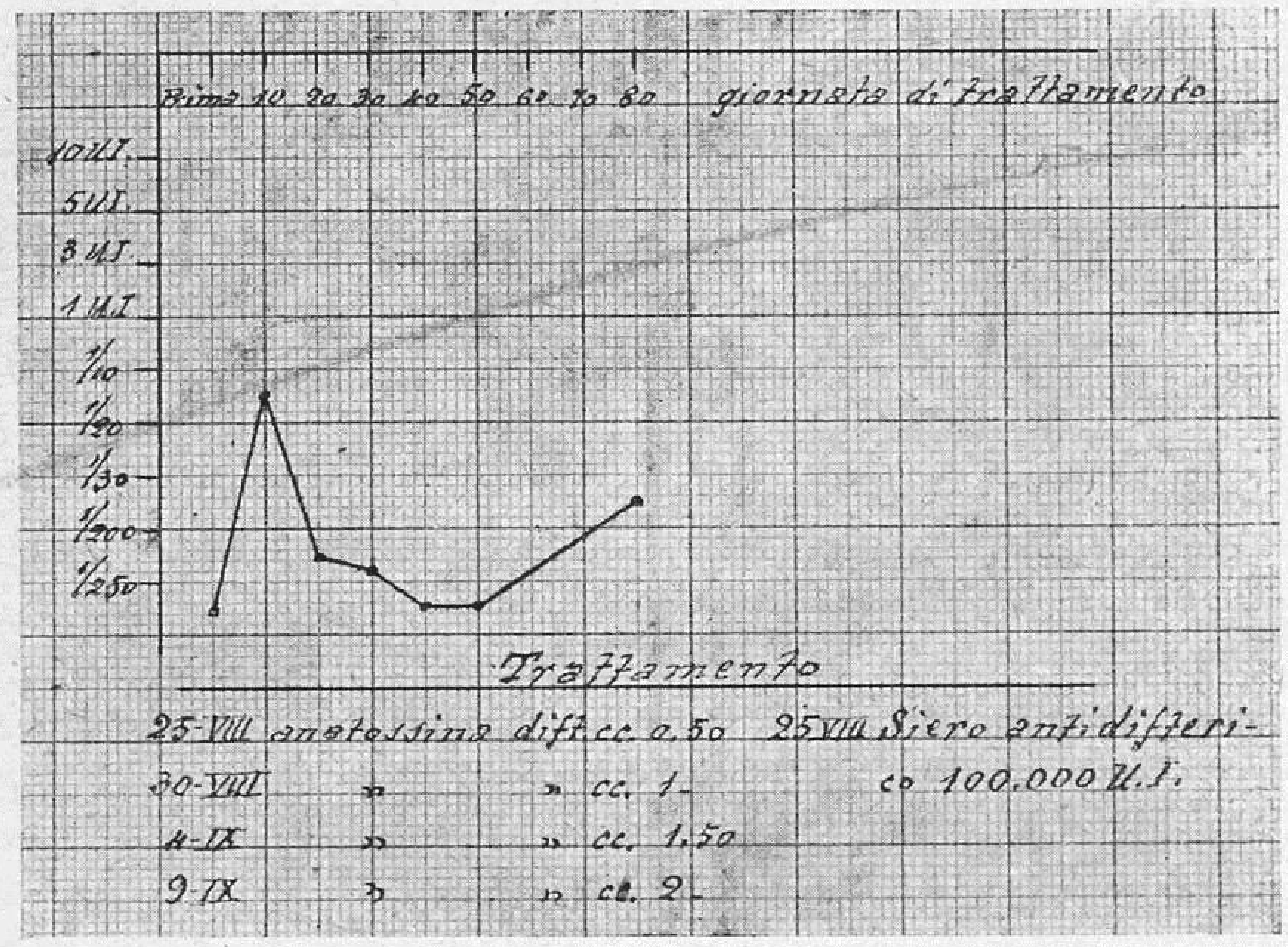


Difterite rino-faringea lieve.

tonsille arrossate ricoperte da essudato biancastro. Viene trattata con Formoltossoide antidifterico Behring come detto sopra e con siero antidifterico 80.000 U. I. La gola si deterge rapidamente e il 30 agosto la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa e la paziente può venir dimessa guarita il giorno 11 ottobre 1941 (vedi Grafico 17°).

Caso XVIII. — *Difterite rino-faringea grave.* — L. Maria, di anni 10. Entra in Clinica il 25 agosto 1941 in decima giornata di malattia. All'ingresso essudato pseudomembranoso sulle tonsille ipertrofiche. Alito fetido. Linfoghiandole angolo-mandibolari ingrossate.

Grafico XVIII — Caso XVIII — L. Maria.

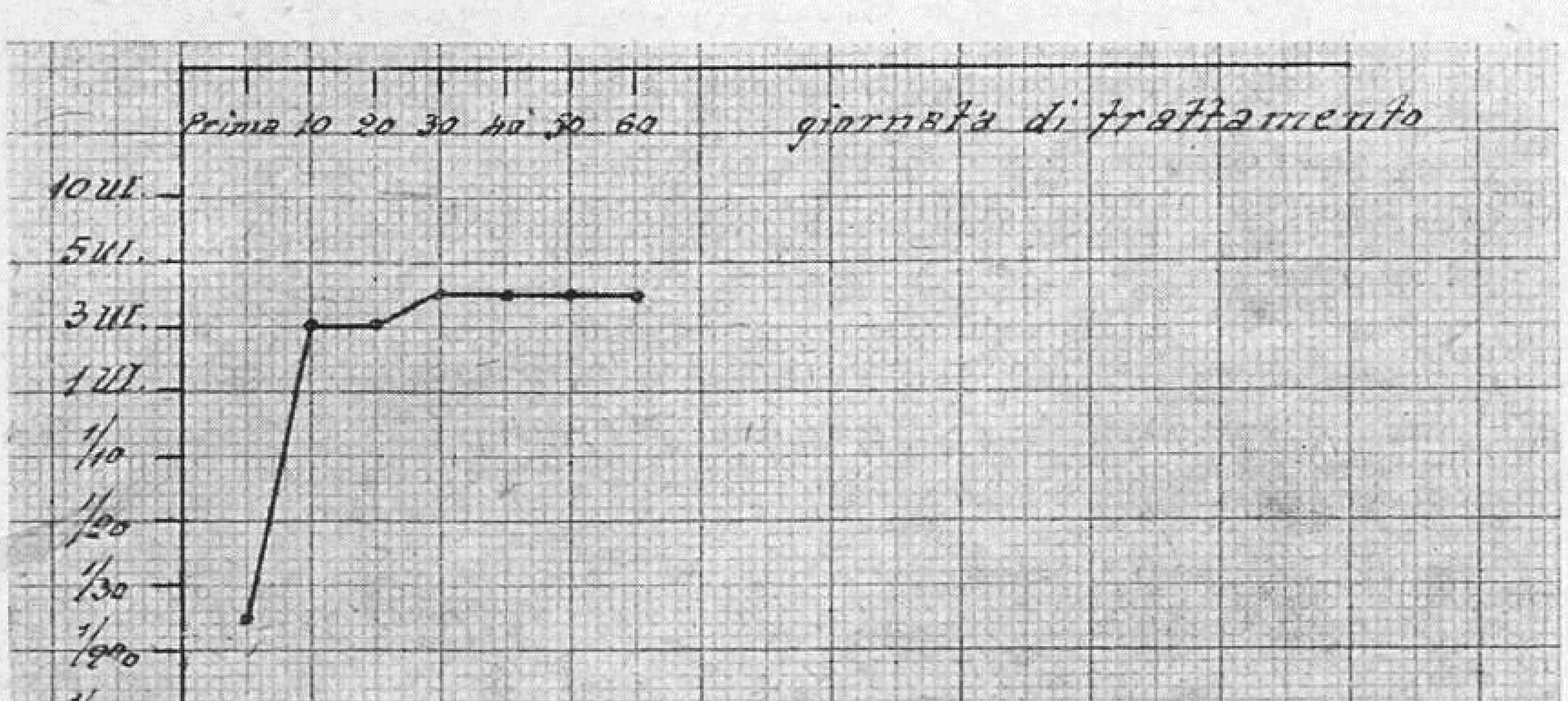


Difterite rino-faringea grave.

Si procede al trattamento vaccinico come nel caso precedente e si pratica siero (100.000 U. I.). La gola si deterge rapidamente e il 19 settembre 1941 la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa e la paziente può venir dimessa guarita il 26 ottobre 1941 (vedi Grafico 18°).

Caso XIX. — *Difterite laringea.* — M. Pasquale, di anni 3. Entra in Clinica il 17 settembre 1941 in quinta giornata di malattia. All'ingresso modico tirage, voce afona e tosse abbaiante. Non essudato visibile sulle tonsille. Si pratica il solito trattamento vac-

Grafico XIX — Caso XIX — M. Pasquale.

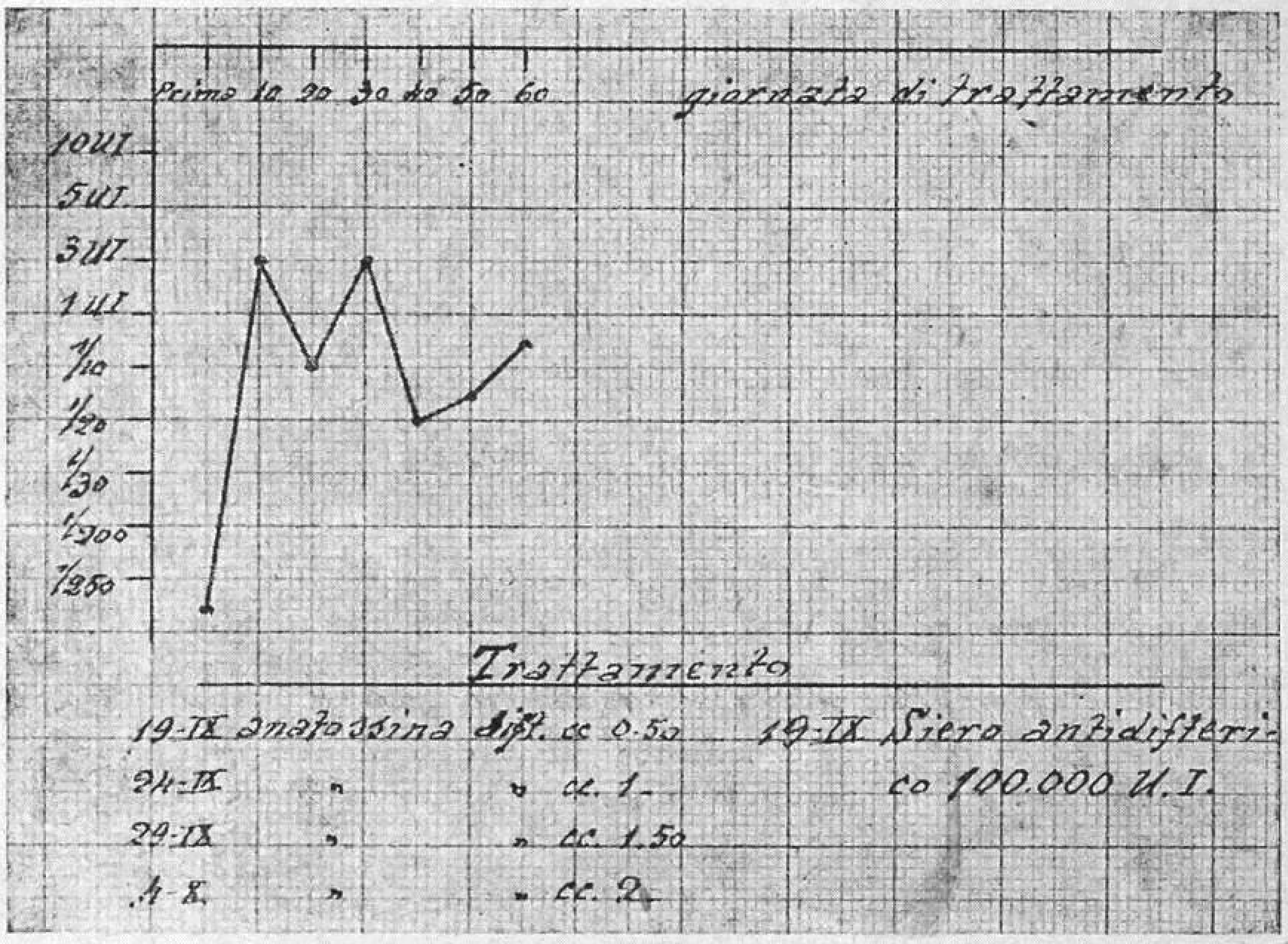


Difterite laringea.

cinale e 100.000 U. I. di siero antidifterico. Le condizioni migliorate rapidamente: il tirage scompare, la voce si rifà normale. La ricerca del bacillo di Löffler resta a lungo positiva, finchè in data 3 novembre la ricerca è negativa e il paziente può lasciare la Clinica il 16 novembre 1941, guarito (vedi Grafico 19°).

Caso XX. — *Difterite rino-faringea grave.* — P. Carlo, di mesi 17. Entra in Clinica il 19 settembre 1941 in quinta giornata di malattia. All'ingresso tonsille ricoperte da abbondante essudato biancastro aderente. Linfoghiandole angolo-mandibolari nettamente

Grafico XX — Caso XX — P. Carlo.

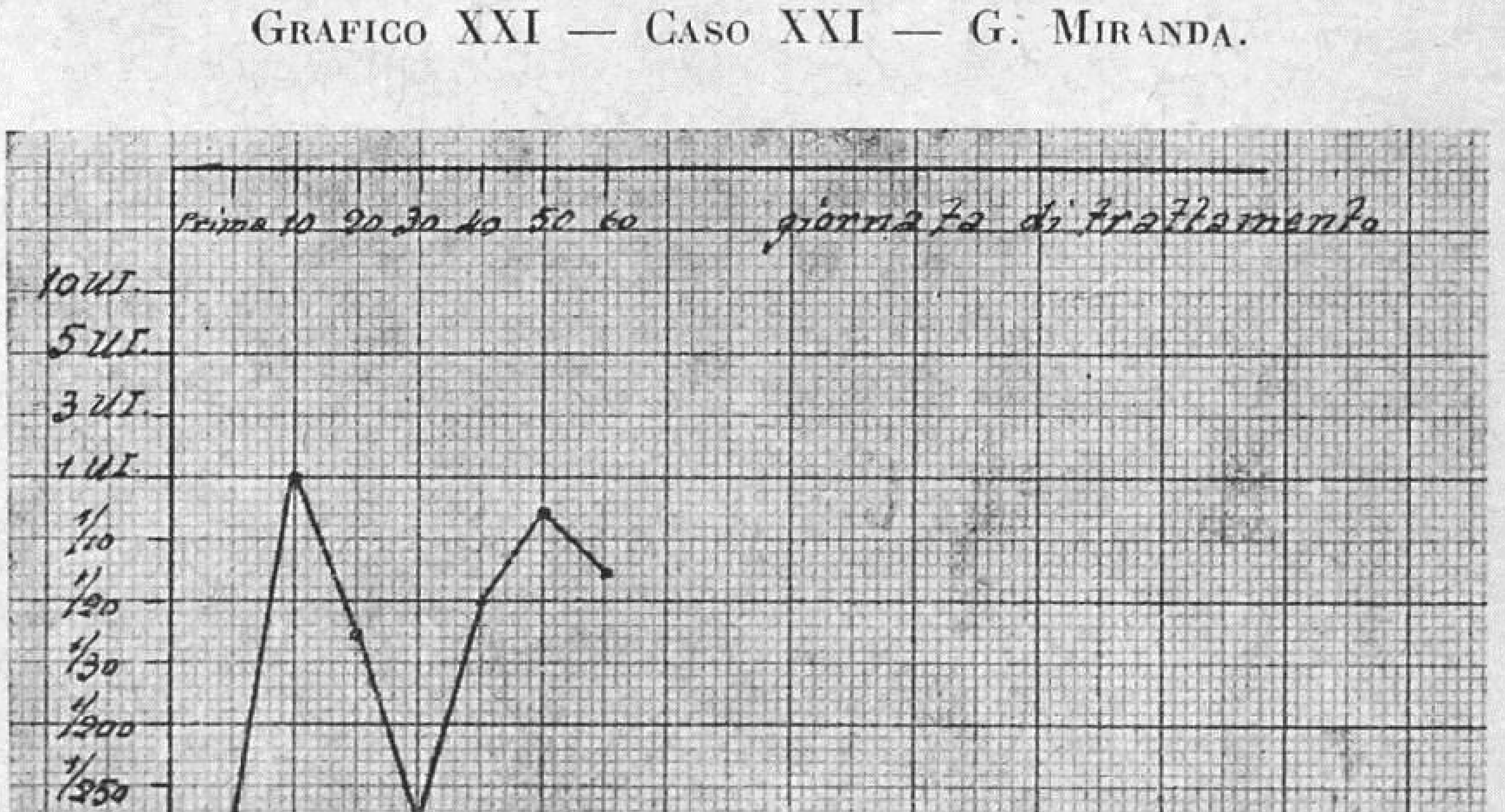


Difterite rino-faringea grave.

ingrossate. Solito trattamento vaccinale e siero antidifterico 100.000 U. I. Si deterge rapidamente. Poi compare broncopolmonite D. ma rapidamente guaricce. Il paziente resta portatore a lungo e viene dimesso il 15 novembre guarito dopo che a cominciare dal 13 novembre è risultata negativa la ricerca del bacillo di Löffler (vedi Grafico 20°).

Caso XXI. — *Difterite rino-faringea maligna.* — G. Miranda, di mesi 18. Entra in Clinica il 19 settembre 1941 in terza giornata di malattia. All'ingresso tonsille ipertrofiche ed ugola completamente ricoperta da pseudomembrane grigiastre. Alito fetido. Lin-

Grafico XXI — Caso XXI — G. Miranda.

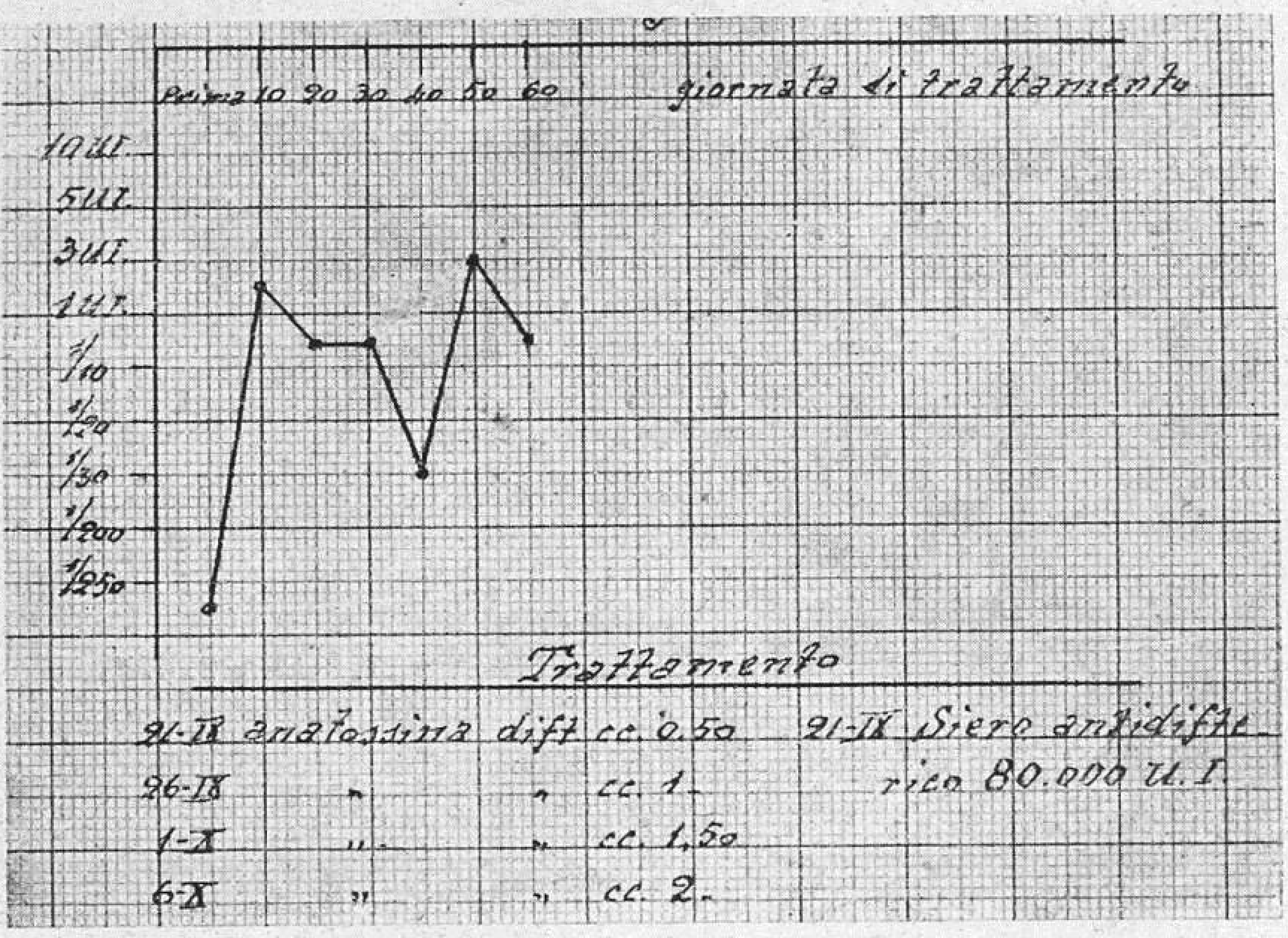


Difterite rino-faringea maligna.

foghiandole angolo-mandibolari nettamente ingrossate. Trattamento vaccinico come nei casi immediatamente precedenti. Siero antidifterico 100.000 U. I. Le condizioni vanno via via migliorando finchè il 29 settembre la gola è detersa. La paziente resta portatrice per vario tempo finchè la ricerca del bacillo di Löffler risulta negativa a partire dal 2 novembre e la paziente lascia guarita la Clinica il 16 novembre 1941 (vedi Grafico 21°).

CASO XXII. — *Difterite rino-faringea di media gravità.* — M. Sergio, di anni 7. Entra in Clinica il 21 settembre 1941 in terza giornata di malattia. All'ingresso faringe arrossato coperto da essudato pseudomembranoso abbondante specie a destra. Trattamento

GRAFICO XXII — CASO XXII — M. SERGIO.



Difterite rino-faringea di media gravità.

vaccinico come sopra. Siero antidifterico 80.000 U. I. La gola si deterge. Le condizioni vanno via via migliorando finchè essendo negativa la ricerca del bacillo di Löffler fin dal 15 ottobre 1941 il paziente viene dimesso guarito il 16 novembre 1941 (vedi Grafico 22°).

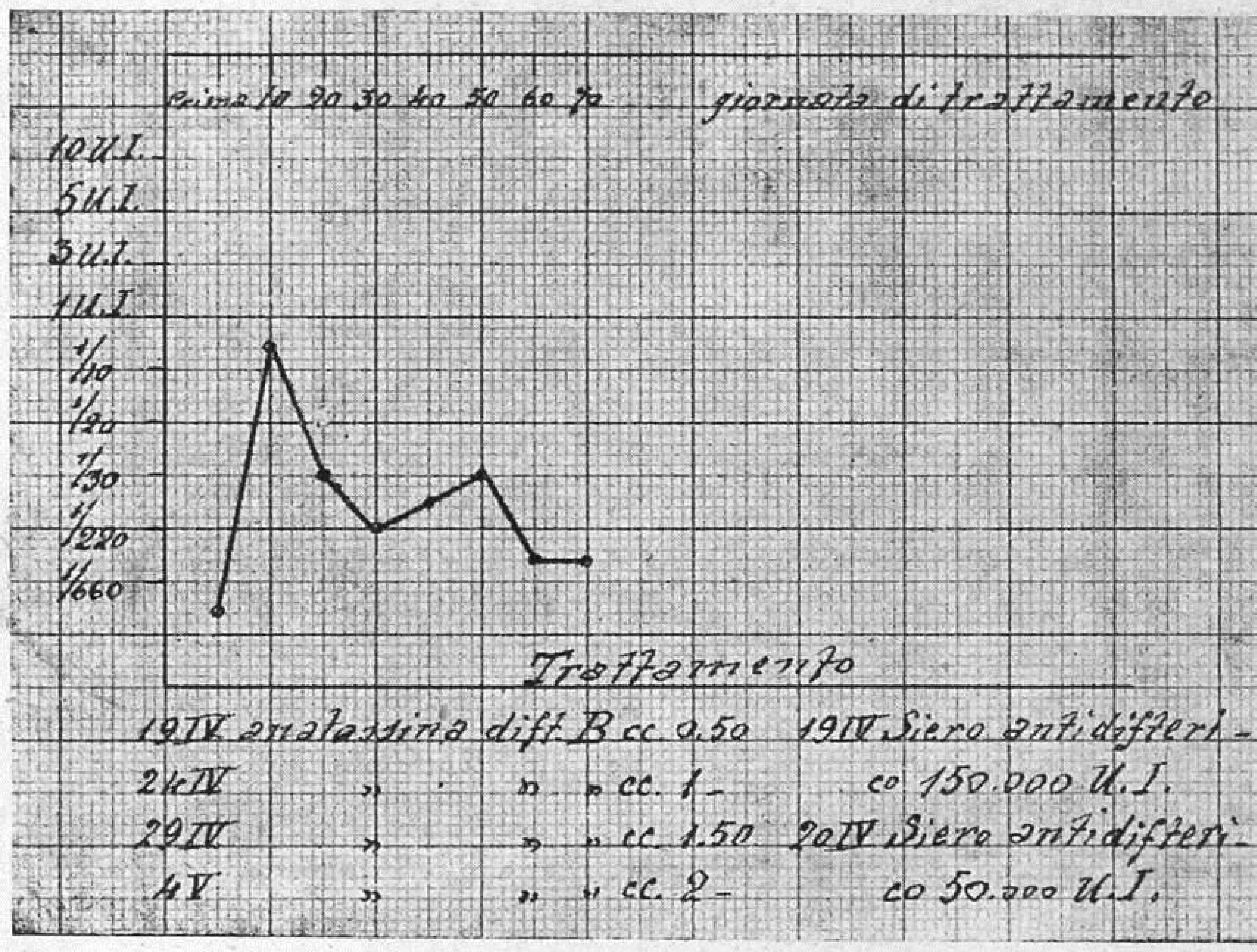
SECONDA SERIE.

Per un secondo gruppo di 8 malati abbiamo usato il vaccino antidifterico Al. F. T. Behring che è un formoltossoide antidifterico depurato adsorbito in idrato di alluminio contenente da 150 a 200 Unità protettive per cc.

CASO XXIII. — *Difterite rino-faringea maligna.* — C. Assunta, di anni 13. Entra in Clinica il 19 aprile 1940 in ottava giornata di malattia. All'ingresso presenta fauci e faringe arrossati e congesti, rivestiti in parte da essudato pseudomembranoso aderente, giacente su fondo necrotico che ricopre anche l'ugola e sopratutto la tonsilla sinistra. Linfoghiandole angolo-mandibolari nettamente ingrossate specie a S. Foetor ex ore. L'esame delle urine dà presenza di albumina: nel sedimento qualche cellula delle vie alte e qualche raro cilindro granuloso. Viene trattata con vaccino Al. F. T. a 150 U. P. per cc. a dosi crescenti al 1°, 6°, 11° e 16° giorno dall'ingresso (cc. 0.5-1-1.5-2) e, dopo la prima iniezione di anatossina, con 150.000 U. I. di siero. Il giorno seguente le viene praticato ancora siero (50.000 U. I.). Le condizioni vanno via via migliorando. La ricerca del bacillo di Löffler è negativa dal 5 maggio e la paziente viene dimessa guarita il 14 luglio 1940 (vedi Grafico 23°).

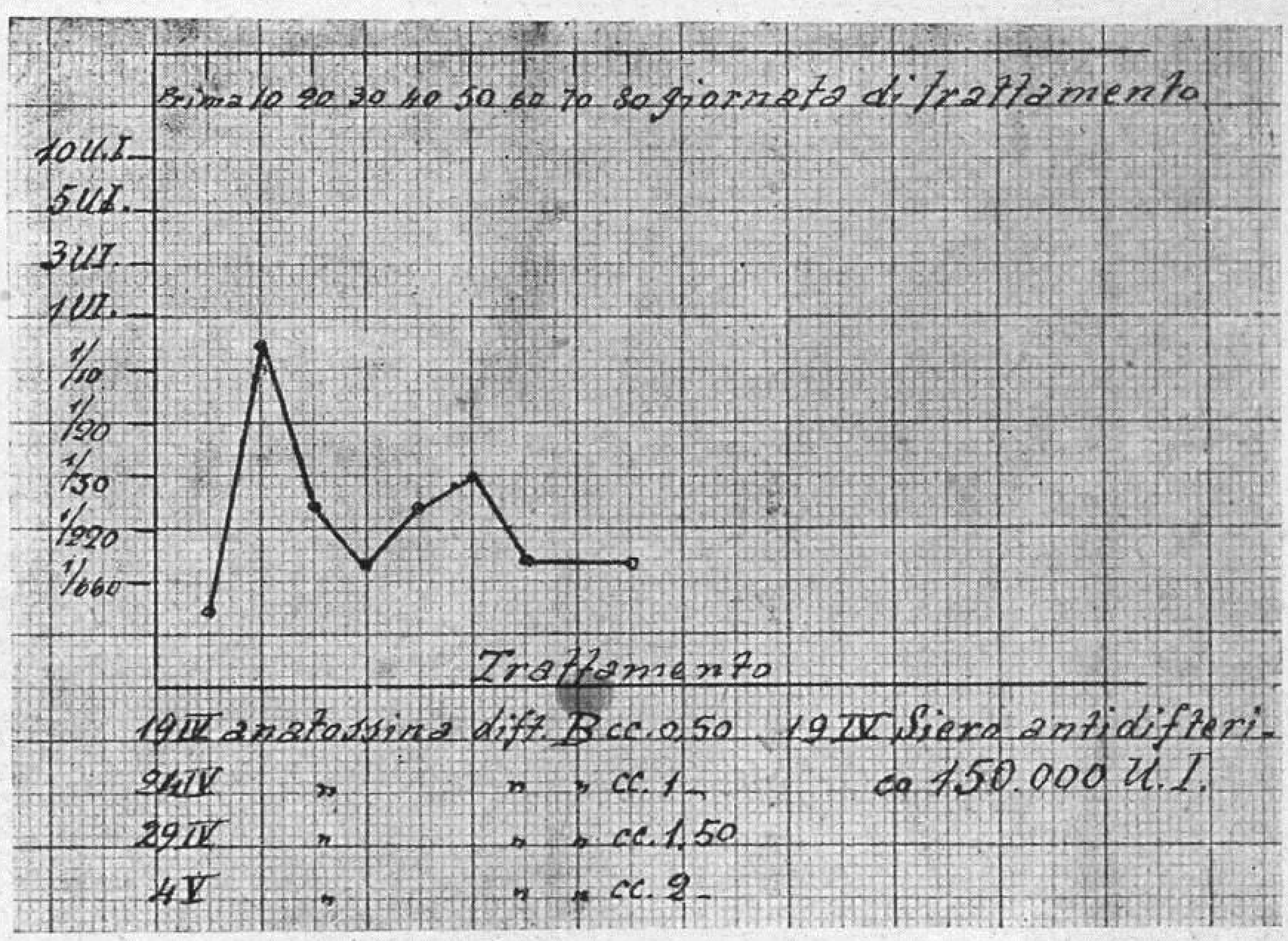
CASO XXIV. — *Difterite faringea grave.* — A. Umberto, di anni 7. Entra in Clinica il 19 aprile 1940 in quarta giornata di malattia. All'ingresso presenta abbondante essudato pseudomembranoso aderente sulle tonsille ipertrofiche. Viene trattato con vaccino Al. F. T. a 150 U. P. come il caso precedente e con siero antidifterico 150.000 U. I. La gola si deterge lentamente (9-V). La ricerca del bacillo di Löffler è negativa dal 9 maggio. Le condizioni vanno via via migliorando finchè il 6 giugno esce guarito (vedi Grafico 24°).

GRAFICO XXIII — CASO XXIIII — C. ASSUNTA.



Difterite rino-faringea maligna.

GRAFICO XXIV — CASO XXIV — A. UMBERTO.

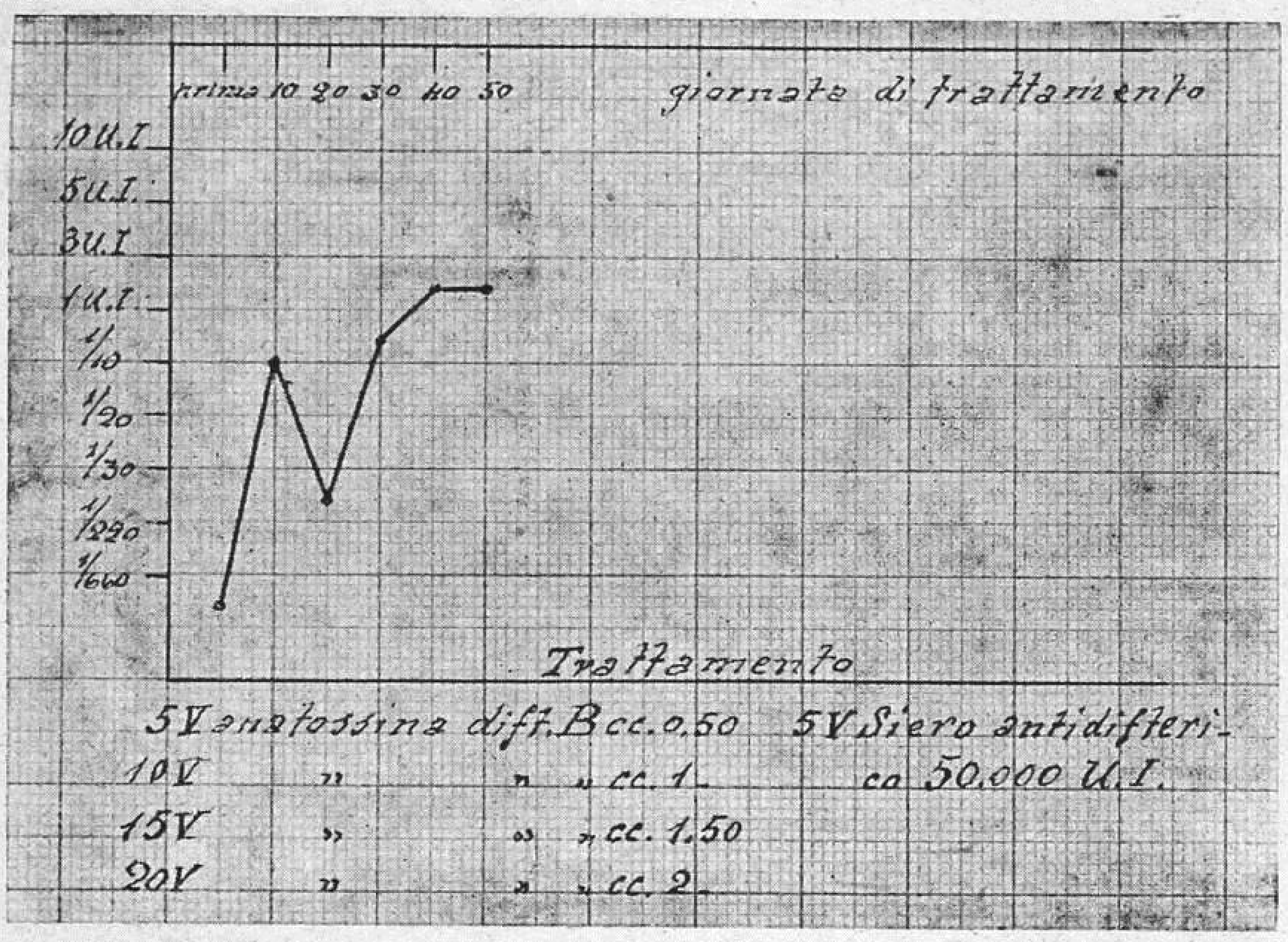


Difterite faringea (forma grave).

CASO XXV. — *Difterite faringea lieve.* — G. Clelia, di anni 12. Entra in Clinica il 5 maggio 1940 in quarta giornata di malattia. All'ingresso scarso essudato bianco-giallastro aderente sulle tonsille ipertrofiche. Viene trattata con vaccino Al.F.T. come i due casi precedenti e con siero antidifterico 50.000 U.I. La gola si deterge rapidamente e la ricerca del bacillo di Löffler è negativa fin dal 21 maggio. La paziente può lasciare la Clinica guarita il 23 giugno 1940 (vedi Grafico 25°).

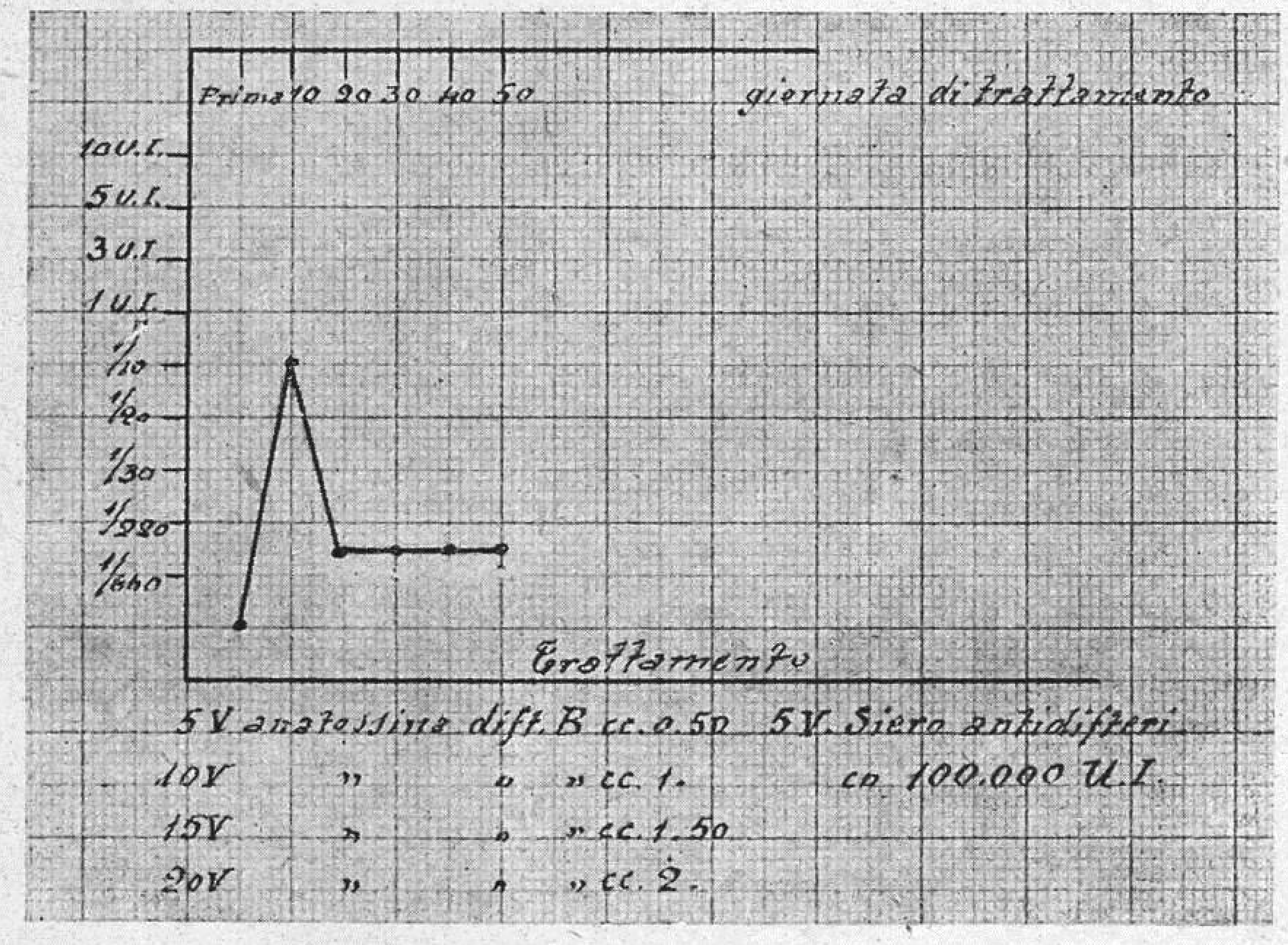
CASO XXVI. — *Difterite rino-faringea lieve.* — R. Marisa, di anni 5. Entra in Clinica il 5 maggio 1940 in seconda giornata di malattia. All'ingresso tonsille ipertrofiche rivestite da scarso essudato pseudomembranoso bianco-giallastro aderente prevalente sulla tonsilla D. Viene trattata con vaccino Al.F.T. come i casi precedenti e con siero antidifterico 100.000 U.I. La gola è detersa fin dal 9 maggio e la ricerca del bacillo di Löffler negativa fin dal 13 maggio. La paziente può venir dimessa il 23 giugno 1940 (vedi Grafico 26°).

GRAFICO XXV — CASO XXV — G. CLELIA.



Difterite faringea.

GRAFICO XXVI — CASO XXVI R. MARISA.

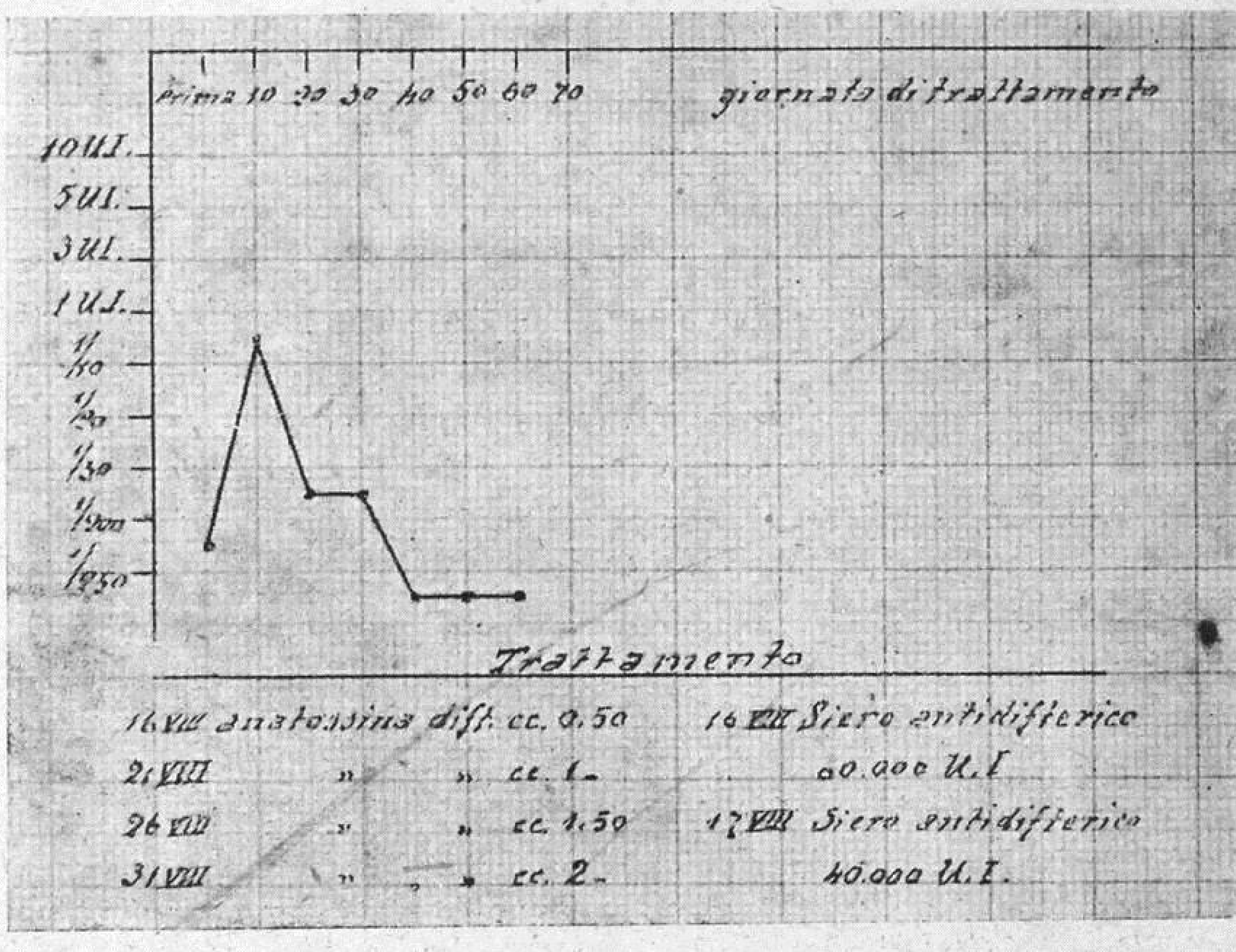


Difterite rino-faringea.

CASO XXVII. — *Difterite faringea di media gravità e scarlattina.* — P. Emilio, di anni 3 ½. Entra in Clinica il 16 agosto 1941 in seconda giornata di malattia. All'ingresso tonsille ipertrofiche ricoperte da scarso essudato prevalente sui pilastri posteriori. Viene trattato con vaccino Al.F.T. Behring a 200 U. P. per cc. secondo lo schema detto in precedenza e con siero antidifterico 60.000 U.I. + 40.000 U.I. che gli vengono iniettate il giorno seguente. Il 19 agosto compare esantema scarlattinoso che decorre normalmente. Si ha solo come complicanza una adenite sottomandibolare D. che viene incisa. La gola è detersa e la ricerca del bacillo di Löffler negativa il 25 agosto 1941. Il paziente viene dimesso il 13 ottobre 1941 (vedi Grafico 27°).

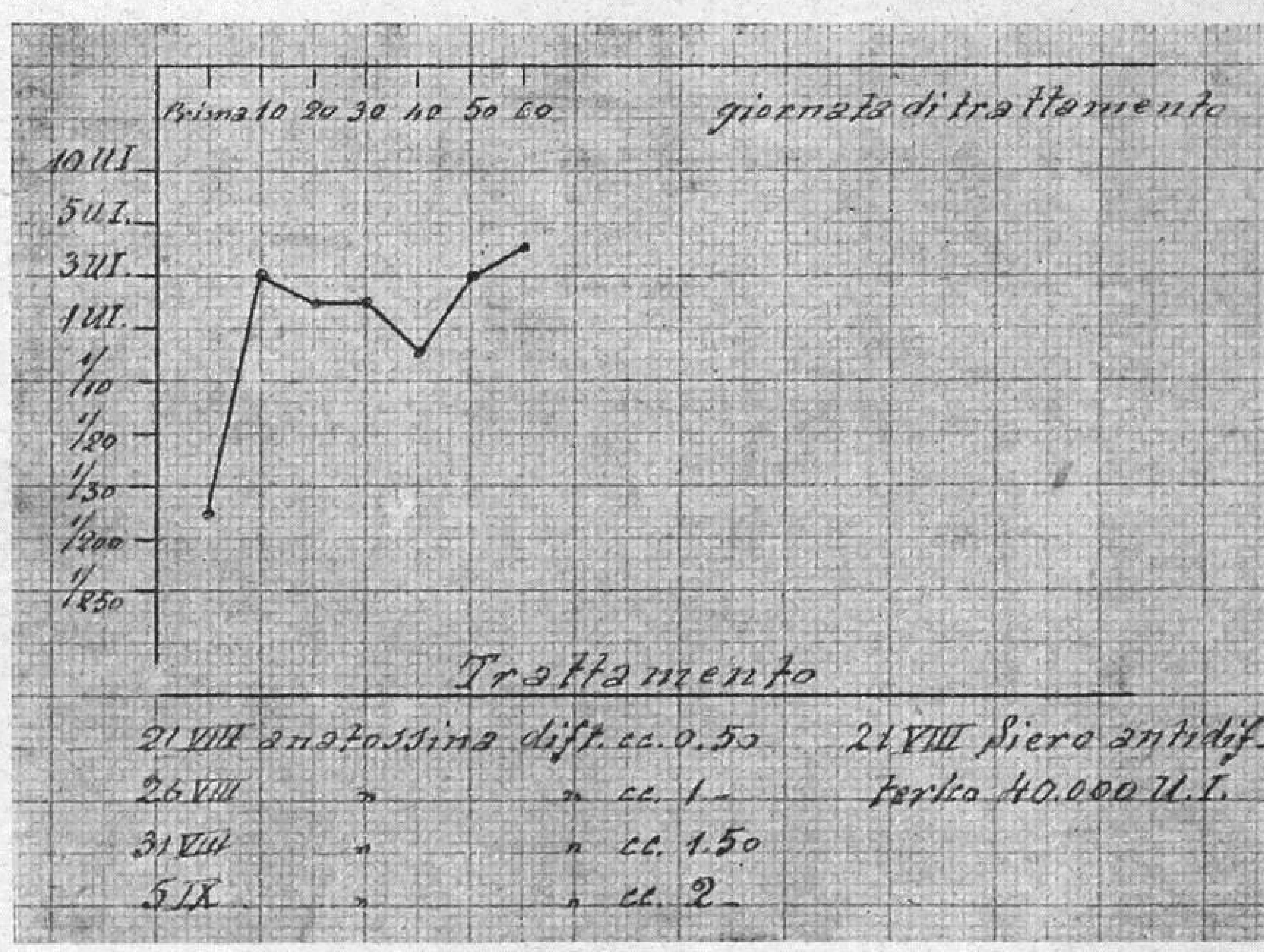
CASO XXVIII. — *Difterite faringea lieve e scarlattina.* — B. Anna, di anni 4. Entra in Clinica il 21 agosto 1941 in quinta giornata di malattia. All'ingresso essudato puntiforme grigiastro sulle tonsille. Viene trattata come il caso precedente con vaccino Al.F.T. 200 U.P. e con siero antidifterico 40.000 U.I. La gola si deterge e la ricerca del bacillo

GRAFICO XXVII — CASO XXVII — P. EMILIO.



Difterite faringea di media gravità e scarlattina.

GRAFICO XXVIII — CASO XXVIII — B. ANNA.



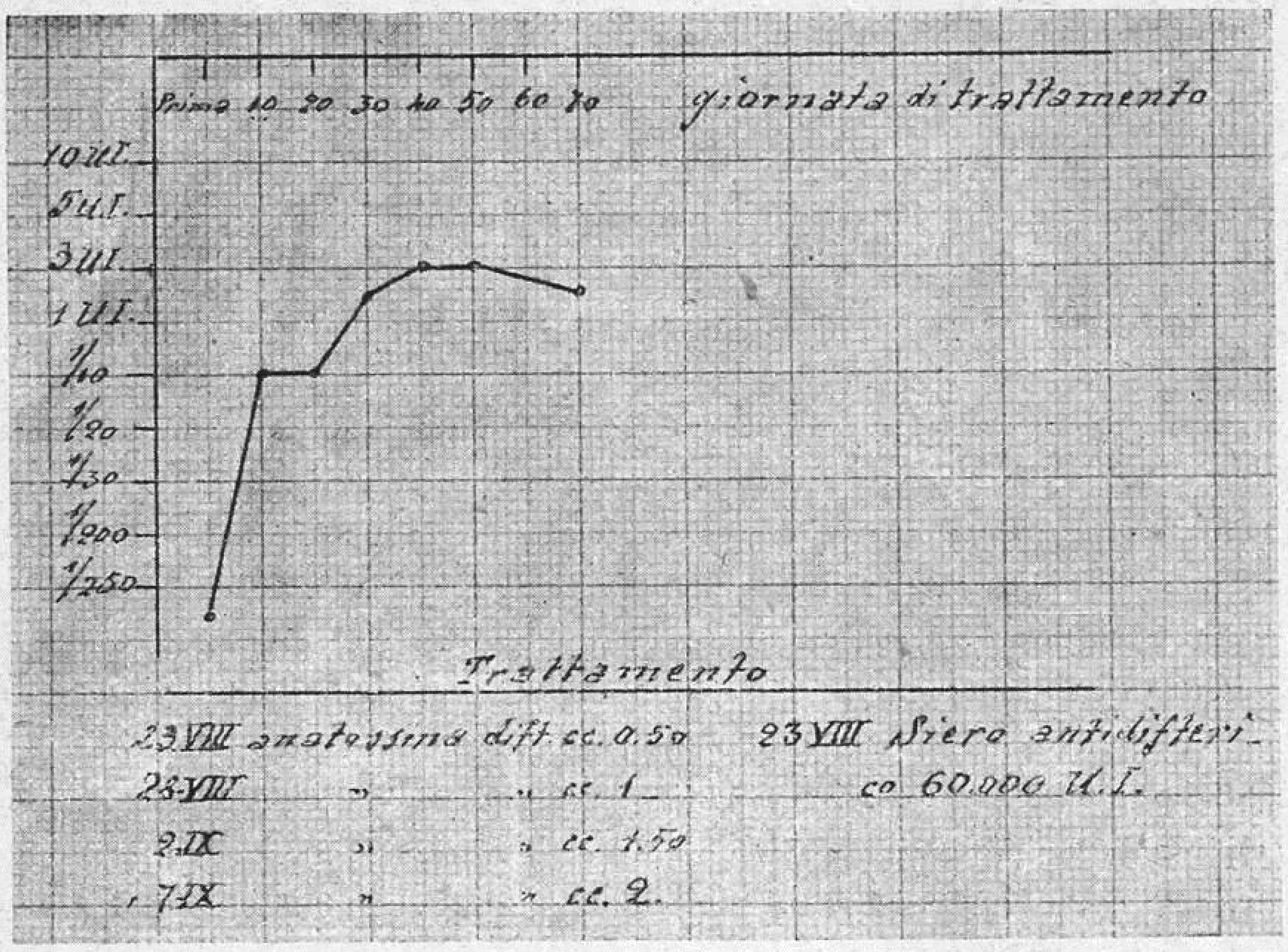
Difterite faringea lieve e scarlattina.

di Löffler dà reperto negativo fin dal 28 agosto. In trentaseiesima giornata sopravviene scarlattina che decorre senza postumi. La paziente può venir dimessa il 26 ottobre 1941 (vedi Grafico 28°).

CASO XXIX. — *Difterite rino-faringea di media gravità.* — F. Liliana, di anni 12. Entra in Clinica il 23 agosto 1941 in seconda giornata di malattia. All'ingresso faringe arrossato; la tonsilla sin. è ingrossata e coperta di essudato grigiastro specie medialmente. Si procede al trattamento vaccinale come nel caso precedente e inoltre si iniettano 60.000 U.I. di siero antidifterico. La gola si deterge rapidamente. Tuttavia resta a lungo portatrice di bacilli. Solo il 9 ottobre la ricerca del bacillo di Löffler dà reperto negativo e la paziente può lasciare la Clinica il 12 ottobre (vedi Grafico 29°).

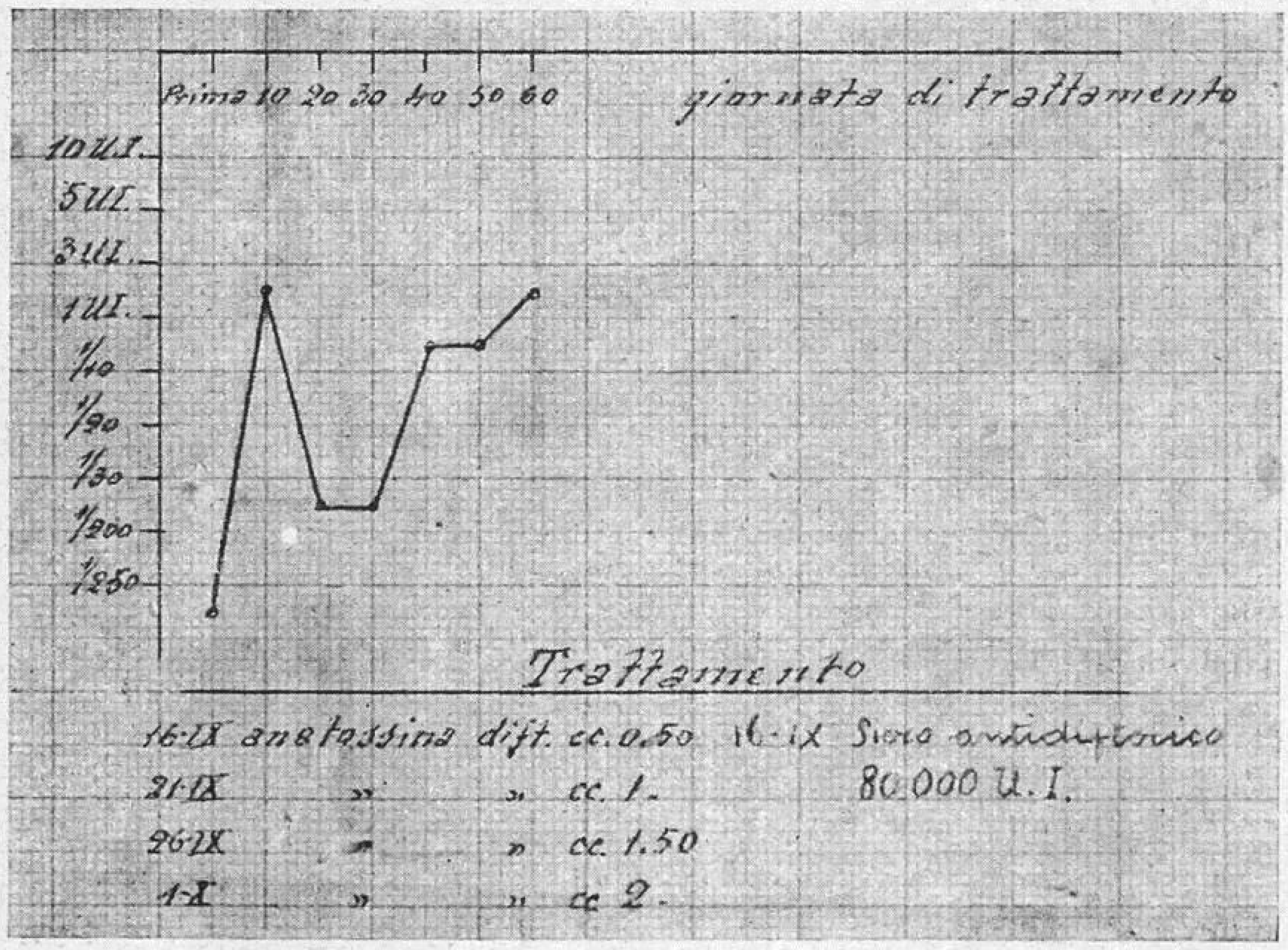
CASO XXX. — *Difterite faringea di media gravità.* — F. Evelina, di anni 14. Entra in Clinica il 16 settembre 1941 in terza giornata di malattia. All'ingresso tonsille arrossate, ricoperte, particolarmente la destra, di essudato grigiastro aderente. Trattamento con

Grafico XXIX — Caso XXIX — F. Liliana.



Difterite rino-faringea di media gravità.

Grafico XXX — Caso XXX — F. Evelina.



Difterite faringea di media gravità.

vaccino A.F.T. come il caso precedente e siero 80.000 U.I. La gola si deterge. Le condizioni vanno via via migliorando, ma la paziente resta portatrice fino al 13 novembre e può venir dimessa guarita (vedi Grafico 30°).

In tutti i malati è stata inoltre somministrata Vitamina *C* che da ricerche praticate nella nostra Clinica si è mostrata utile per attenuare o prevenire la malattia da siero.

Solo in 7 casi (22, 23, 25, 26, 28, 29, 30) di quelli in cui è stata fatta la determinazione dell'antitossina sul siero non è stata somministrata Vitamina *C* per vedere se la formazione di antitossina era più marcata, tanto più che ricerche sperimentali di Chieffi avrebbero mostrato che l'acido ascorbico tende ad inibire l'azione vaccinante dell'anatossina.

I malati sono stati seguiti tutti per un tempo abbastanza lungo: da un

minimo di 50 giorni (casi 16, 19, 20, 25) ad un massimo di 93 giorni (caso 9). Per la più parte dei casi il periodo di osservazione si è aggirato sui due mesi circa.

I casi a seconda della forma e della gravità si possono così dividere:

Difterite rino-faringea o faringea maligna	N.	3
» » » grave	»	7
» » » di media gravità	»	6
» » » lieve	»	8
» laringea grave	»	2
» » di media gravità	»	4
	N.	30

Il decorso di questi casi è stato buono. La più parte delle forme è andata a guarigione senza postumi. In una forma rino-faringea grave (caso n. 15) in 45 giorni di malattia è comparsa una paresi del velopendulo.

Nel caso n. 8 comparve come sequela in 17 giorni di trattamento otite difterica sinistra che tuttavia migliorò e guarì senza lasciare postumi.

Delle forme maligne una sola ha avuto postumi: in 14 giorni di malattia, paresi del velopendulo; in 26 giorni, paresi dei muscoli dell'accomodazione e segni di miocardosi.

Nessuno dei casi era stato in precedenza vaccinato contro la difterite.

Considerando i 2 gruppi a seconda del vaccino usato osserviamo che nel 1° gruppo 9 casi, pari al 40,90 %, hanno mostrato al termine dell'esperienza un tasso di antitossina superiore ad 1/30 di U. I. (dose considerata generalmente sufficiente per proteggere l'organismo dall'infezione e dare la reazione di Schick negativa); mentre nel secondo gruppo 4 casi, pari al 50 %, hanno mostrato di possedere alte dosi di antitossina attiva.

Da ciò si potrebbe dedurre che il vaccino deposito avrebbe un'azione più spiccata ed efficace.

Può darsi che anche da questi risultati non sia da escludersi l'azione della Vitamina C ammessa da Chieffi nel senso di inibente l'azione della anatossina, tanto più che 5 dei 7 casi in cui non era stata data vitamina C hanno risposto con buona produzione di antitossina. Comunque, considerando globalmente i risultati, 13 su 30 casi esaminati pari al 43,33 % hanno risposto con produzione di antitossina in dose elevata.

Dall'esito dei risultati non va nemmeno esclusa la possibilità che le alte dosi di siero usate abbiano agito maggiormente nell'inibizione sul potere vaccinante dell'anatossina.

Considerando globalmente i risultati dei casi seguiti col dosaggio dell'antitossina si può fare una suddivisione dei casi come segue:

1° gruppo: 8 casi (2, 6, 7, 11, 13, 20, 21, 25) che dopo l'eliminazione dell'antitossina apportata dal siero non hanno minimamente reagito attivamente ed il tasso di antitossina si è mantenuto a valori assai bassi;

2° gruppo: 6 casi (1, 8, 9, 12, 17, 18) in cui dopo l'eliminazione dell'antitossina apportata dal siero si è avuto un accenno a reazione insufficiente e non duratura;

3° gruppo: 3 casi (14, 15, 26) in cui dopo l'eliminazione dell'antitossina data dal siero si è avuto un insufficiente accenno di produzione di antitossina attiva;

4° gruppo: 10 casi (5, 10, 16, 19, 22, 23, 24, 28, 29, 30) in cui dopo

l'eliminazione dell'antitossina apportata dal siero si è avuta una buona risposta successiva tale da mettere l'organismo in condizioni di difesa;

5° gruppo: 3 casi (3, 4, 27) in cui non si è avuto nessun periodo di insufficiente difesa, poichè contemporaneamente all'eliminazione dell'antitossina apportata dal siero si è avuta la formazione di antitossina attiva che non ha lasciato mai l'organismo privo di difesa.

Non è da escludersi nemmeno che i casi degli ultimi due gruppi che hanno risposto così bene alla terapia associata potessero essere soggetti capaci di reazione propria, come avviene in una certa percentuale di malati (dal 30 al 50 %) secondo le osservazioni di Ramon, Debré e Bernand, Darré e Laffaille, Karasawa e Schick e Vejnar. Tuttavia Vejnar stesso ha visto che la produzione di antitossina nei soggetti sottoposti alla anatossisieroterapia è più durevole e più stabile.

L'esame delle grafiche ci dà anche la spiegazione delle recidive avute, in quanto buona parte dei soggetti in cui è stato fatto il dosaggio dell'antitossina hanno mostrato di non possedere nella convalescenza alcuna difesa contro la malattia.

Concludendo, sia dal punto di vista clinico che da quello sperimentale, l'anatossisieroterapia ha dato buoni risultati clinici, senza riuscire tuttavia ad impedire costantemente la comparsa di recidive e di complicanze.

Ammesso per certo che i soggetti sottoposti all'anatossisieroterapia possono non rispondere con produzione di antitossina attiva, ma che restano sensibilizzati in modo da rispondere più facilmente ad una successiva iniezione di anatossina, ci sembra che il metodo meriti di essere modificato nel senso di prolungare l'anatossiterapia almeno fino a 30-40 giorni dall'inizio del trattamento. Questo stimolo vaccinale potrebbe certamente determinare una maggiore risposta successiva e soprattutto potrebbe eccitare quei soggetti che producono antitossina (casi del 2° e 3° gruppo), ma in quantità insufficiente o comunque non duratura.

RIASSUNTO.

L'A. esamina i risultati del metodo anatossisieroterapico proposto da Ramon per la cura della difterite, per evitare recidive o complicanze tardive, praticato per un periodo che va dall'aprile 1939 al novembre 1941, nella Clinica delle Malattie Infettive di Roma e che ha riguardato 2877 casi. I risultati sono stati buoni e si è avuta una mortalità del 4,42 % sopratutto in forme gravi. Il metodo se non ha costantemente impedito ha tuttavia assai ridotto la comparsa di sequele tardive e di recidive (0,8 %).

L'A. ha inoltre saggiato il tasso di antitossina difterica sul siero di sangue col metodo di Roemer in 30 malati trattati con quantità diverse di siero a seconda della gravità della forma e con diversi tipi di vaccino.

Una parte (13 — 43,33 %) hanno risposto con formazione di antitossina attiva in quantità sufficienti a porre l'organismo in condizione di difesa. Negli altri o non si è avuta alcuna reazione oppure questa è stata passeggiera ed insufficiente.

In base ai risultati e nel concetto che i malati sono sensibilizzati dopo questo trattamento in modo da rispondere meglio a stimoli successivi, l'A. propone che il metodo venga adottato, ma che si prolunghi il trattamento anatossinico almeno fino al 30° giorno di convalescenza.

BIBLIOGRAFIA

BESREDKA A. Ann. Inst. Pasteur, 60, 601, 1938; C. R. Acad. Sc., 31, 1, 380, 1938.
BIDOLI L. Boll. Ist. Sierot. Mil., 536, 1937.
CASAZZA A., CASAZZA M. T., DE MATTIA R. Giorn. R. Acad. Med. di Torino. 1. III, 39, 1935.
CASAZZA M. T., DE MATTIA R. Wien. Med. Wochenschr., 47, 7313, 1933.
CHIEFFI A. Giornale di Clinica Medica, XXI, fasc. 9, 1940.
CUSATELLI M. A. Bull. Soc. di Ped., 128, 1932.
D'ANTONA D. Giorn. Batt. ed Immun., vol. XIX, 2, 305, 1935.
DARRÉ H., LAFAILLE A. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1405, 1938.
DEBRÉ R., MALLET. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1308, 1938.
ECK M. *Les paralyses dyphtériques. Etude clinique et biologique*. Paris, 1936.
FARAGO. Z. f. Immunitätsforschg., 86, 191, 1935.
FJORD-NIELSEN I. Z. f. Immunitätsforschg., 97, 306, 1940.
FRANCIONI. Citato da PEPERE, Terapia, 9, 1940.
FREY L. e SCHMID E. Z. f. Immunitätsforschg, 95, 486, 1939.
FRONTALI. Citato da PEPERE, Terapia, 9, 1940.
GIERTHMÜHLEN F. W. e VOGES F. Dtsch. Med. Wschr., 1073, 1939.
GUNDEL e KÖNIG. Z. f. Immunitätsforschg., 92, 235, 1938.
GUTHOFF e ZIMMERMANN. Kinderärtzl. Praxis, Jahrg 10. H. 3. (Citato da GIERTHMÜHLEN e VOGES).
ILITSCH, RISTICH, DJOURITCHITCH e RICHOU. Rev. d'Imm., marzo 1939.
KARASAWA e SCHICK. Citati da PEPERE, Terapia, 9, 1940.
MADSEN Th., JENSEN C. e IPSEN. Bull. Johns Hopkins Hosp., 61, 221, 1937.
MALONEY e FRASER. Ann. Inst. Pasteur, 1929.
MARQUEZY R. A. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1309, 1938.
MARTIN R., DELAUNAY, RICHOU. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1384, 1938.
MIGLIORI V. Terapia, 116, 1931.
MIGLIORI V. e MENGOLI. Bull. Soc. Med. Serie XI, vol. IV, 3, 1936.
OPITZ e MEYER. Arch. f. Kinderheilk., 82, 11, 1927.
PASCHLAU G. Klin. Wschr., 18, 7 e 60, 1939.
PINCHERLE M., BAGNACCI C. Atti R. Acc. Fisiocritici di Siena, 197, 1926.
PONTANO T. Annali d'Igiene, 329, 1933.
PFEIFFER e FRIEDBERGER. Berl. Klin. Wschr., 39, 581, 1902.
RAMON. Ann. Inst. Pasteur, 39, I, 1925; Ann. Ist. Pasteur, 42, 959, 1928; C. R. Acad. de Sc., 6, X, 249, 1937; Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1301, 1938; Z. f. Immunitätsforschg., 97, 194, 1940.
RAMON, BOIVIN, RICHOU, DJOURITCHITCH, MACCOLINI. Rev. d'Immun., 4, 1938.
RAMON G., RICHOU R. e R. MACCOLINI. C. R. Soc. Biol., 130, 1521, 1939.
RAMON, DEBRÉ, BERNARD. C. R. Soc. Biol., 114, 1091, 1933; Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 5, 4, II, 1938.
RAMON e LAFAILLE. C. R. Soc. de Biol., 93, 582, 1925.
RAMON e ZOELLER. Ann. Inst. Pasteur, 41, 803, 1927.
RAVASINI. La Pediatria, 1052, 1934.
REGANEY R. e RIAT G. Schweiz. Z. Path. u. Bakter., 1, 245, 1938.
RITOSSA P. La Pediatria. 12, 1934.
ROEMER Z. f. Immunitätsforschg. Bd. III, p. 433.
SCHMIDT-BURBACH. Zbl. f. Bakter., I Orig., 137, 122, 1936.
SCHMIDT-BURBACH e DEHMEL. Zbl. f. Bakter., I Orig., 140, 237, 1937.
SCHMIDT S. Acta path. et Microb. Scand., 5, 129, 1928.
SMITH Th. Journ. of Exper. Med., 11, 241, 1909.
SOHIER H., JAULMES Ch. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1378, 1938.
SOLONOFF N. Thèse Montpéllier, 1297.
SORMANI. Terapia, 21, 1931.
SURRACO. C. R. Soc. de Biol., 521-22, III, 1932; ibid. 538.
VEJNAR. Rev. d'Immunol., 4, 408, 1938.

Roma, 1944 - Stab. Tip. Soc. Editrice It. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Autorizzazione del Min Cultura Popolare N. 1179.

Volume LI Roma, 1° Marzo - 1° Aprile 1944-XXII Num. 3-4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica della Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni

Reticolociti midollari ed ematici

Contributo allo studio della valutazione quantitativa della funzione eritropoietica e delle modalità di immissione in circolo degli eritrociti

Mario Torrioli, aiuto e doc. Mario Massani, docente

La diagnosi funzionale e quindi gran parte della prognosi di un anemico è imperniata sulla conoscenza dei rapporti tra i due fondamentali meccanismi che condizionano, continuamente affiancandosi e sovrapponendosi, la ricchezza in globuli rossi dell'organismo e cioè la emopoiesi e la eritrocateresi.

Mentre lo studio del metabolismo emoglobinico dà una idea approssimativa della entità della seconda, la prima sfugge ad ogni tentativo di valutazione quantitativa che ci possa permettere di impostare, sia pure con ogni riserva, lo studio di quello che si potrebbe chiamare il bilancio globulare. Infatti, tutto quello che fino ad ora noi possiamo conoscere in materia ci è dato dal numero di emazie granulofilamentose esistenti in circolo espresso in cifre percentuali rispetto alle emazie mature. Bisogna ammettere, seguendo Heilmayer (1) che veramente le emazie granulofilamentose del III e IV gruppo presenti nel sangue circolante maturino in 24 h, che ogni emazia passi dalla fase granulofilamentosa per raggiungere la maturità completa e che le fasi ultime di maturazione di tutte le emazie si compiano in circolo. Ammettendo questi presupposti, noi possiamo, dalla conoscenza delle E.G.F., risalire alla quantità assoluta di emazie messe in circolo nelle ultime 24 h. Ba-

(1) Heilmayer u. Westhänser: Z. Klin. Wschr., 121, 361, 1932.

sta infatti moltiplicare il numero per mille di III S e IV S (1) trovato per il numero di migliaia di emazie per mmc. e quindi per il numero di mmc. circolanti (massa espressa in mmc.) per ottenere la cifra voluta. Tale calcolo però porta ad una durata della vita dei g. r. (130-150 gg.) che contrasta con quanto altre tecniche portano a credere. Del resto anche ammettendo la sua esattezza, essa ci darà sì un dato di fatto di gran valore *attuale*, ma nulla ci darà delle capacità *potenziali* del midollo di quel malato, che incideranno sulla produzione in G. R. dei giorni seguenti e quindi sull'andamento futuro di tutta la malattia.

Volendo quindi riprendere in istudio tutto il problema, ci è sembrato che i punti da precisare fossero i seguenti:

1) stabilire se veramente le E.G.F. III S e IV S giungano a maturazione entro le 24 h;

2) verificare se tutte le emazie per giungere a maturazione passino attraverso la fase G.F.;

3) ricercare se le E.G.F. III e IV completino la loro maturazione esclusivamente in circolo o se una loro aliquota possa giungere nel sangue circolante in fase di emazia già perfettamente matura, sfuggendo così alla nostra osservazione;

4) ricercare un dato, eventualmente da affiancare ai dati del mielogramma, che consenta di definire nel modo più esatto possibile le capacità potenziali della funzione eritrocitopoietica.

Alla prima domanda cercano di rispondere ricerche di controllo in corso presso la nostra Clinica. I risultati di prime esperienze di orientamento, gentilmente comunicatici, sembrano confermare l'asserto di Heilmayer.: Per il resto abbiamo proceduto ad un esame contemporaneo del sangue periferico e del midollo osseo di alcuni soggetti normali, di alcuni malati e di alcune cavie.

Condizione indispensabile per lo svolgimento delle nostre ricerche era quella di lavorare su materiale midollare puro. Infatti ai nostri fini la presenza di sangue avrebbe alterato i risultati in maniera tale da togliere loro ogni valore.

Per ottenere ciò occorre apportare una piccola variante alla tecnica d'uso che pure tanto bene si presta per altre ricerche sul puntato sternale. È necessario cioè evitare di giungere con l'ago sino agli spazi lacunari più grandi che sono situati nella porzione centrale dello sterno ed arrestarsi invece negli spazi fortemente trabecolati immediatamente sottostanti all'osso compatto. Occorre inoltre evitare di aspirare colla siringa, ma contentarsi invece esclusivamente del materiale che resta nel lume dell'ago.

Naturalmente anche con questi accorgimenti non è possibile escludere la presenza di piccole quantità di sangue, ma in ogni caso si tratta di quantità minime che praticamente non hanno grande importanza e che d'altra parte sono state tenute presenti nella valutazione dei risultati. Ad ogni modo per esser sicuri di non incorrere in errori dovuti a commistione di sangue periferico, ai puntati sternali veri e propri abbiamo affiancato lo studio di midollo prelevato direttamente dall'osso (costa di operati, femori di cavie).

(1) Nel corso del lavoro i gruppi di e.g.f. verranno rappresentati con numeri romani seguiti da un M o da un S a seconda che si tratti di forme del midollo o del sangue circolante.

La grande concordanza dei risultati ci ha convinto che la tecnica di puntura sternale eseguita rispondeva ai nostri presupposti.

Abbiamo pertanto eseguito la puntura sternale con la seguente tecnica: disinfezione della cute con alcole iodato; nessuna anestesia; penetrazione dal margine destro dello sterno con un ago semplice, del tipo della puntura lombare, piuttosto grosso, a mandrino innestato; appena oltrepassato lo strato compatto, ritirare il mandrino, far progredire l'ago di mezzo centimetro circa e poi sfilarlo lentamente. Disostruendo l'ago col mandrino si ottiene o un frustoletto di midollo puro (condizione ideale) o un cilindretto di osso spugnoso contenente midollo osseo fra le sue trabecole. In quest'ultimo caso il cilindretto va schiacciato con un altro vetrino porta-oggetti sino a produrre la fuoruscita del midollo osseo che viene strisciato. Il materiale così raccolto è formato esclusivamente da midollo osseo che, per quanto scarso, è sufficiente a strisciare almeno due vetrini. Non è infrequente con questo metodo ritrarre l'ago e trovarlo privo di materiale utile; il che costringe talora a dover ripetere l'operazione; ma, in compenso, nei casi positivi si è sicuri di prelevare del materiale midollare il più possibile esente da sangue.

In due casi (III e IV) è stato usato midollo costale prelevato da un pezzo di costola immediatamente dopo la resezione.

Per lo studio del midollo di cavia abbiamo usato il midollo femorale di cavie di media taglia, uccise con decapitazione.

Per quanto riguarda la colorazione, lo striscio del materiale è stato fatto tra due vetrini precedentemente preparati con una soluzione alcoolica di brillant-kresyl-blau; lo striscio ancora umido è stato messo in camera umida per 30' e poi fissato e colorato con May-Grünwald-Giemsa.

Immediatamente prima di eseguire la puntura sternale veniva eseguita la conta dei globuli rossi e bianchi, la determinazione dell'Hb (100-16 gr. % G. I. M.) e gli strisci su vetrini preparati con b.k.b.; gli strisci ancora umidi venivano messi in camera umida per 30' e poi fissati e colorati con M.G.G.

Negli strisci di midollo dopo aver determinato il rapporto eritroleucocitario, abbiamo preso in esame i soli elementi della serie rossa dall'eritroblasto basofilo in poi. Le emazie granulofilamentose furono contate in un numero variabile aggirantesi attorno al mille (da un minimo di 919 ad un massimo di 1522). Le cifre assolute riguardanti i reticolociti sono state poi ridotte in cifre percentuali.

L'osservazione naturalmente va eseguita nelle zone del vetrino che risultano ben colorate con b.k.b. scartando le parti ove per una qualsiasi ragione (lobuletti di grasso, difettosa distribuzione del colore, troppo rapido essicamento), non si sia verificata in alcun elemento la colorazione vitale.

Caso I. — Normotipo in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione. Nessuna infermità in atto clinicamente rilevabile.

Sangue G. R. 4.800.000; G. B. 8000; Hb 94, reticolociti 10 ‰ (I 0, II 7, III 20, IV 73).

Midollo: B. 48; P. 167; O. 173; I 187; II 431; III 218; IV 56.

Percentuali di reticolociti midollari: I 20.9; II 48.4; III 24.4; IV 6.3.

Rapporto eritroleucocitario 37:63. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanze granulofilamentosa. (Nei protocolli B = eritroblasto basofilo; P = e. policromatofilo; O = e. ortocromatico).

Caso II. — Normotipo in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione.
Nessna infermità in atto, clinicamente rilevabile.
Sangue: G. R. 5.200.000; G. B. 6400; Hb 95; reticolociti 7 ‰; percentuale dei reticolociti circolanti; I 0, II 9, III 23, IV 68.
Midollo: B. 41; P. 198; O. 196; I 193; II 408; III 213; IV 79;
Percentuale dei reticolociti midollari: I 21,7; II 45,4; III 24; IV 8,9.
Rapporto eritroleucocitario: 30:70. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso III. — Normotipo in condizioni di nutrizione e sanguificazione scadenti, affetto da empiema sin. metapneumonico. Midollo costale prelevato da un pezzo di costola resecata:
Sangue: G. R. 4.200.000; G. B. 19.000; Hb 79; reticolociti 17 ‰.
Percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 19; III 31; IV 50.
Midollo: B. 51; P. 156; O. 169; I 185; II 261; III 80; IV 17.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 34; II 48; III 14,8 IV 3,2.
Rapporto eritroleucocitario 19:81. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso IV. — Normotipo in condizioni di nutrizione e sanguificazione scadenti, affetto da empiema metapneumonico D. Midollo costale prelevato dal pezzo di costola resecata:
Sangue: G. R. 4.300.000; G. B. 16.000; Hb 76; reticolociti 13 ‰.
Percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 26; III 38; IV 36.
Midollo: B. 37; P. 192; O. 178; I 201; II 299; III 132; IV 19.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 31; II 45,9; III 20,1; IV 3.
Rapporto eritroleucocitario 24:76. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso V. — Longilineo in condizioni di nutrizione e sanguificazione discrete.
Nessuna infermità in atto clinicamente rilevabile.
Sangue: G. R. 4.600.000; G. B. 6000; Hb 88; reticolociti 6 ‰.
Percentuale di reticolociti circolanti: I 0; II 9; III 20; IV 71.
Midollo: B. 62; P. 215; O. 187; I 203; II 501; III 283; IV 71.
Percentuale di reticolociti midollari: I 19,2; II 47,3; III 26,7; IV 6,8.
Rapporto eritroleucocitario 31:69. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso VI. — Longilineo in condizioni di nutrizione e sanguificazione discrete.
Convalescente di una forma assai lieve di parotite epidemica.
Sangue: G. R. 5.200.00; G. B. 7200; Hb 96; reticolociti 10 ‰.
Percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 6; III 31; IV 63.
Midollo: B. 46; P. 203; O. 181; I 179; II 513; III 158; IV 41.
Percentuale di reticolociti midollari: I 20; II 57,5; III 17,6; IV 4,9.
Rapporto eritroleucocitario 34:66. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso VII. — Normotipo in condizioni di nutrizione discrete e affetto da ematuria dovuta ad un papilloma vescicale.
Sangue: G. R. 3.800.000; G. B. 8200; Hb 76, reticolociti 14 ‰.
Percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 20; III 34; IV 46.
Midollo: B. 68; P. 246; O. 207; I 200; II 317; III 121; IV 23.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 30; II 48; III 18,6; IV 3,4.
Rapporto eritroleucocitario 39:61. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

Caso VIII. — Brevilineo in ottime condizioni di nutrizione e sanguificazione.
Nessuna infermità in atto clinicamente rilevabile.
Sangue: G. R. 5.200.000; G. B. 6000; Hb 92; reticolociti 7 ‰.
Percentuale di reticolociti circolanti: I 0; II 6; III 32; IV 62.
Midollo: B. 45; P. 216; O. 184; I 199; II 516; III 107; IV 42.

Percentuale dei reticolociti midollari: I 23,2; II 59,7; III 12,4; IV 4,7.
Rapporto eritroleucocitario 29:71. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

CASO IX. — Normotipo in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione, affetto da peliosi reumatica.
Sangue: G. R. 4.800.000; G. B. 7600; Hb 92; reticolociti 9 ‰.
Percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 19; III 30; IV 51.
Midollo: B. 51; P. 198; O. 206; I 184; II 346; III 131; IV 30.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 26,7; II 50; III 18,9; IV 4,4
Rapporto eritroleucocitario 30:70. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

CAVIA n. 1. — Maschio di media taglia. Midollo femorale.
Sangue: reticolociti 6 ‰; percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 8; III 18; IV 74.
Midollo: B. 66; P. 201; O. 190; I 172; II 450; III 261; IV 60.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 18,2; II 47,7; III 27,7; IV 6,4.
Rapporto eritroleucocitario 39:61. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

CAVIA n. 2. — Maschio di media taglia. Midollo femorale.
Sangue: reticolociti 7 ‰; percentuale dei reticolociti circolanti I 0; II 12; III 20; IV 68.
Midollo: B. 42; P. 220; O. 198; I 177; II 398; III 210, IV 63.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 29,9; II 46,9; III 24,8; IV 7,4.
Rapporto eritroleucocitario 41:59. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

CAVIA n. 3. — Femmina di media taglia. Midollo femorale.
Sangue: reticolociti 8 ‰; percentuale dei reticolociti circolanti: I 0; II 12; III 18; IV 70.
Midollo: B. 50; P. 191; O. 190; I 169; II 382; III 180; IV 71.
Percentuale dei reticolociti midollari: I 21,1; II 47,6; III 22,4; IV 8,9.
Rapporto eritroleucocitario 37:63. Tutti gli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici erano forniti di sostanza granulofilamentosa.

OSSERVAZIONI E CONSIDERAZIONI

Se dai dati sperimentali surriportati vogliamo cercare di rispondere ai quesiti enunciati nella impostazione del presente lavoro, ci imbattiamo subito in un fatto importante. La totalità, cioè, degli eritroblasti policromatofili ed ortocromatici midollari è risultata ricca di sostanza granulofilamentosa. Una affermazione altrettanto decisa non è possibile per i basofili per ovvie ragioni di colorazione. Chi scorre un preparato midollare colorato vitalmente si imbatte certamente in zone in cui tutti gli eritroblasti non presentano sostanza vitale G. F. colorata. Sarà però facile constatare che in tali punti anche i globuli rossi sono nelle stesse condizioni. Si tratta evidentemente di zone in cui la colorazione vitale non ha preso per una delle ragioni tecniche più sopra esposte. Nei punti in cui la colorazione è avvenuta (e sono i più) il fatto della colorabilità del totale degli eritroblasti è assolutamente indubbia. Ciò posto ci possiamo domandare se il fatto autorizzi ad ammettere senz'altro che la fase gf. sia una fase obbligatoria di transizione dall'eritroblasto al globulo rosso maturo perfetto. A nostro modo di vedere crediamo si debba rispondere in senso affermativo. Se fosse vero il contrario, se esistesse, cioè, la possibilità che sia pure una parte degli eri-

troblasti perdesse la sostanza G.F. prima di perdere il nucleo, avremmo dovuto trovare una certa percentuale di questi a protoplasma scolorato. Il che escludiamo nel modo più assoluto. Da questo primo gruppo di osservazioni noi crediamo quindi di affermare che la fase g.f. è una tappa necessaria nella evoluzione della emazia.

Non altrettanto facile è la risposta alla terza domanda posta a base delle presenti ricerche. Non possiamo rispondere cioè, valendoci dei dati dei nostri protocolli, alla questione della possibilità di un completo svolgersi nel midollo osseo della maturazione di una parte almeno dei reticolociti. È chiaro che qualora tale eventualità si avverasse, una aliquota di emazie giornalmente prodotte, sfuggirebbe al nostro esame se noi seguissimo esclusivamente il metodo di Heilmayer.

Per quanto la tecnica seguita ci consenta di parlare di materiale puro, non si può assolutamente escludere che un certo numero di globuli rossi vada ad esso commista non fosse altro dai vasi della cute. La presenza quindi nei nostri preparati di una non indifferente quantità di emazie non g.f. non ci consente di affermare o di escludere la possibilità che andiamo esaminando. Una risposta abbastanza esauriente ci sembra invece scaturire dall'esame della elaborazione dei dati esposti nei protocolli.

Le cifre in essi contenute sono cifre brute, esprimono cioè la quantità di e.g.f. delle diverse classi contate nei vari preparati. La prima elaborazione è stata naturalmente la riduzione a cifre percentuali.

TABELLA I.

Distribuzione percentuale dei reticolociti midollari

	Caso 1°	Caso 2°	Caso 3°	Caso 4°	Caso 5°	Caso 6°	Caso 7°	Caso 8°	Caso 9°	Cavia 1ª	Cavia 2ª	Cavia 3ª
I°	20,9	21,7	34	31	19,2	20	30	23,3	26,7	18,2	20.9	21,1
II°	48,1	45,4	48	45,9	47.3	57,5	48	59,7	50	47,7	46,9	47,6
III°	24,4	24	14 8	20,1	26,7	17,6	18,6	12,4	18 9	27,7	24,8	22,4
IV°	6,3	8,9	3,2	3	6,8	4,9	3,4	4,7	4 4	6,4	7,1	8,9

Distribuzione percentuale dei reticolociti circolanti

	Caso 1°	Caso 2°	Caso 3°	Caso 4°	Caso 5°	Caso 6°	Caso 7°	Caso 8°	Caso 9°	Cavia 1ª	Cavia 2ª	Cavia 3ª
I°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II°	7	9	19	26	9	6	20	6	19	8	12	12
III°	20	23	31	38	20	31	34	32	30	18	20	18
IV°	73	68	50	36	71	63	46	62	51	74	68	70

Da questa è facile risalire alle cifre assolute nel sangue circolante una volta conosciuta la percentuale rispetto ai globuli rossi normali, il numero per mmc., e il numero di mmc. di sangue circolante (massa). Nulla di simile è possibile per il midollo osseo data l'indeterminabilità della quantità di parenchima in esso funzionante.

In mancanza di criteri diretti abbiamo tentato di risolvere il problema per via indiretta, partendo da una premessa non dimostrabile ma che deriva logicamente da quanto sappiamo sui reticolociti. Sappiamo cioè che in essi è ridotta a zero la capacità moltiplicativa e sappiamo pure che in essi, salvo casi eccezionali, è anche ridotta a zero l'emolisi, trattandosi di elementi estremamente giovani.

Ammesso ciò ed ammesso che le classi III e IV abbiano una durata di evoluzione eguale, si può anche ammettere che in un determinato momento, in un determinato organismo, coesistano nel sangue circolante e nel midollo osseo un egual numero di III e di IV. Possiamo quindi scrivere l'equazione:

$$\text{III M} + \text{III S} = \text{IV M} + \text{IV S} \quad (1^\circ)$$

In questa noi conosciamo i valori di III S e di IV S calcolabili dalle percentuali nel modo sopra indicato. Di III M e di IV M che rappresentano le due incognite sappiamo invece solo il rapporto che chiameremo R e che potremo ottenere dividendo la cifra di III M contate per quella di IV M. Sarà:

$$\frac{\text{III M}}{\text{IV M}} = \text{R e quindi III M} = \text{IV M . R}$$

dalla (1ª) avremo:

$$\text{III M} - \text{IV M} = \text{IV S} - \text{III S}$$

e sostituendo:

$$\text{IV M.R} - \text{IV M} = \text{IV S} - \text{III S}$$

$$\text{IV M (R-I)} = \text{IV S} - \text{III S}$$

$$\text{IV M} = \frac{\text{IV S} - \text{III S}}{\text{R} - \text{I}} \quad (2^\circ)$$

La (2°) ci da così la cifra assoluta dei reticolociti midollari di IV classe da aggiungere ai circolanti nel sangue. Basterà sommare IV S a IV M per ottenere la cifra assoluta di tutti i reticolociti di IV classe esistenti in quell'organismo al momento dell'esame.

La formula definitiva sarà quindi la seguente:

$$\text{IV S} + \frac{\text{IV S} - \text{III S}}{\text{R} - \text{I}} \quad (3^\circ)$$

Essa ci esprimerà la cifra dei IV nello stesso ordine di grandezza usato per IV S e III S. Se per comodità di calcolo abbiamo usato per esse i valori ‰ anche la cifra ottenuta con la (3°) ci darà la cifra assoluta in ‰. Da questi dati, con calcolo elementare, sarà facile risalire sia alla durata media di vita dei globuli rossi, sia alla cifra assoluta di produzione giornaliera, non appena gli accertamenti in corso ci avranno date cifre esatte sulla durata delle singole fasi.

Prendiamo come esempio un normale che presenti i seguenti dati: G. R. 5000000 per mm. cubo, massa 5000 cc., IV S 7,3 ‰, III S 2‰, R 3,89. Avremo:

$$\text{IV M} = 7{,}3 \frac{7{,}3 - 2}{2{,}89} = 9{,}15$$

Ammettiamo per ora una durata di 24 ore complessive per la fase III e IV. Sarà allora:

$$2\ (7{,}3 + 1{,}85) = 18{,}30$$

la produzione giornaliera di emazie per mille. Con un semplice calcolo si potrà ottenere la cifra assoluta (nel nostro caso circa 450 bilioni).

Quanto alla durata media di vita dei globuli rossi potrà essere facilmente calcolata già dalla semplice cifra percentuale. Qualora nel nostro esempio, attraverso un controllo di qualche giorno, si constati che la cifra di G.R. per mm. cubo rimane costante, si potrà affermare che ogni giorno il 18,3 per mille di globuli rossi si distrugge e viene rimpiazzato. La durata di vita dei globuli rossi sarà quindi circa di 55 giorni nel nostro malato. Abbiamo scelto un esempio con una rigenerazione piuttosto elevata. Nei casi normali sembra che la durata di vita, almeno dalle prime risultanti dei nostri casi, si aggiri intorno agli 80 giorni. Cifra che a noi sembra più verosimile dei 140 e più giorni che si otterrebbero prendendo solo in considerazione i reticolociti circolanti.

La nostra impostazione inoltre porta ad ammettere la possibilità che una aliquota variabie di globuli rossi possa raggiungere il circolo avendo già sorpassata la fase granulofilamentosa. Ciò spiega esaurientemente tutte le discordanze tra andamento della rigenerazione, desunto dal comportamento del numero dei globuli rossi, ed il conteggio dei reticolociti; discordanze che avevano persino portato a fraintendere il significato fisiologico di questi ultimi.

Tutto quanto è stato detto fino ad ora poggia, ripetiamolo; sul presupposto della identica durata di evoluzione della III e IV classe, sia essa nel midollo o nel sangue circolante. Accurate ricerche di controllo si stanno conducendo su questo punto e sul tempo di evoluzione delle singole classi.

E passiamo all'ultima parte d'impostazione di questo lavoro: la ricerca cioè di dati che consentano una valutazione quantitativa della capacità potenziale eritropoietica da affiancare alla valutazione attuale (immissione in circolo) fin qui presa in esame.

Mentre il comportamento delle classi III e IV ci ha servito allo studio della immissione in circolo delle emazie, la nostra attenzione si rivolge naturalmente alle classi I e II per la valutazione della funzione eritropoietica. L'immissione in circolo essendo in essa ridotta nel normale praticamente a zero e consentendoci il calcolo precedente di risalire dai valori assoluti di III M e di IV M ai valori assoluti di I M e di II M, è chiaro che il numero complessivo di queste due classi rappresenta un indice abbastanza fedele della attività emopoietica. Infatti se una forte immissione in circolo stesse unicamente a rappresentare la mobilitazione di una riserva di globuli quasi maturi ad essa dovrebbe accompagnarsi una caduta di I e di II nel midollo.

Se invece la forte immissione in circolo si accompagna a cifre normali od elevate di I e II M ad esse assegneremo il valore di una reale risposta in iperfunzione del midollo osseo. Il ragionamento inverso ci aiuterà ad interpretare correttamente la diminuzione di immissione in circolo giornaliera. Pur potendo a grandi linee ritenere ciò esatto non possiamo tuttavia avventurarsi per ora in ulteriori precisazioni. Il forte dislivello tra le cifre di II M e quello di III M e di I M non si presta per ora ad una esatta interpretazione

in mancanza di un dato preciso sulla durata di evoluzione della classe stessa. Le sue alte percentuali, in assenza di fattore moltiplicativo, non possono essere spiegate che con una lentezza evolutiva. E se le esperienze dirette a precisare questo punto ci dovessero smentire una tale interpretazione, non ci rimarrebbe che correggere le vedute dei Heilmeyer sulla evoluzione dei reticolociti ed ammettere che la classe I non sia una tappa obbligatoria e che si possa direttamente passare dalla O (eritroblasto ortocromatico) alla II M. Per ora quindi conviene, dal punto di vista fisiologico, unificare I e II ed assegnare loro globalmente il significato di attività eritropoietica affiancando i loro dati a quelli della immissione nel modo sopradescritto.

Conclusioni.

Riteniamo quindi di poter rispondere ai quesiti postici nella impostazione del presente lavoro con le seguenti affermazioni conclusive, lasciando per ora in sospeso la risposta al quesito 1° circa la durata di evoluzione delle singole fasi delle E.G.F.

1) La fase granulofilamentosa è una tappa obbligatoria nella evoluzione delle emazie. La presenza di sostanze colorabili vitalmente rappresenta quindi *in ogni caso* un segno di recentissima immissione in circolo dell'elemento.

2) Non è possibile escludere che una parte delle emazie completi la sua maturazione (scomparsa della sostanza g. f.) entro il midollo osseo. Comunque è certo che le sole E.G.F. circolanti non ci danno la quantità esatta delle E.G.F. esistenti al momento dell'esame. Il numero complessivo delle IV è invece espresso dalla seguente formula:

$$\text{IV S} + \frac{\text{IV S} - \text{III S}}{\text{R} - \text{I}}$$

in cui IV S e III S rappresentano rispettivamente le E.G.F. circolanti di IV e III classe ed R rappresenta il rapporto tra III M e IV M.

3) Le percentuali di I M e II M rispetto a III M e IV M ci danno una idea della potenzialità citoformativa rispetto alla entità d'immissione in circolo.

Ulteriori precisazioni su questo punto potranno essere date solo dopo avere esattamente conosciuto il tempo di evoluzione delle prime due fasi.

RIASSUNTO.

Per il riassunto gli AA. si rimettono alle conclusioni.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. GUIDO VERNONI

L'istamina come possibile fattore patogenetico dell'ulcera gastro-duodenale.

Dott. LINO BUSINCO, assistente

Sino dal 1937, dopo aver messo a punto una tecnica di dosaggio per l'istamina nei liquidi e nei tessuti organici, sulla base dei metodi di Barsoum e Gaddum, Code, successivamente perfezionati da Anrep e collaboratori, iniziai lo studio dell'esistenza di eventuali rapporti fra questa sostanza e l'ulcera gastro-duodenale.

Alcuni fatti inducevano a ritenere come assai probabile l'intervento dell'elemento istaminico nella patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale. Tra questi ricordo la proprietà dell'istamina, iniettata parenteralmente, di provocare nello stomaco la secrezione di un succo gastrico abbondante ed iperacido, condizione, questa, che è stata sempre considerata tra gli elementi eziologici più notevoli.

Altri fatti, portando questa malattia sul terreno allergico, in cui l'intervento istaminico dalle ricerche di Dale in poi, appare sempre più evidente, inducevano ancora a ritenere l'esistenza del rapporto accennato come molto probabile.

Vi erano infine le ricerche sperimentali ed anatomopatologiche di Eppinger, Roessle, sull'ulcera e la gastrite da ulcera, ad appoggiare, sulla base del frequente reperto dell'infiammazione sierosa, la probabilità di un intervento edemizzante e distrofico di un fattore istaminico o istaminosimile.

Appariva però evidente che non era facile prospettare un nuovo elemento patogenetico nel campo dell'ulcera gastro-duodenale, dove le molte teorie hanno finito con il creare confusioni e diffidenze. Si rendeva perciò necessario affrontare lo studio della patogenesi istaminica in un modo quanto più possibile completo, integrando infine i risultati con gli elementi tratti dalle altre indagini compiute sull'argomento.

A questo fine ho diviso lo studio dell'importanza dell'elemento istaminico nei malati di ulcera gastro-duodenale come segue:

1) dosaggio dell'istamina nel sangue;

2) dosaggio dell'istamina nel succo gastrico;

3) dosaggio dell'istamina nel sangue, per confronto, prima e dopo l'operazione;

4) dosaggio dell'istamina nel sangue di ammalati di ulcera peptica post-operatoria.

5) dosaggio dell'istamina nei tessuti della zona ulcerosa e di una zona lontana;

6) terapia con istaminosi (*Torantil*) e riferimento ai risultati clinici, radiologici, alle modificazioni dell'istamina del sangue e del succo gastrico, con studio contemporaneo dell'acidità gastrica e del rapporto plasma-globuli;

7) terapia disensibilizzante con istamina, con riferimento agli stessi elementi di cui sopra si è detto.

Un'indagine diretta come questa, a vari elementi, poteva soltanto consentire di giungere a un chiaro giudizio finale.

RISULTATI.

1. — Dosaggio dell'istamina nel sangue.

I valori dell'istamina del sangue (espressi qui e in tutti gli altri dosaggi come bicloridrato) ottenuti nei 45 casi studiati, possono essere raggruppati come segue:

sino a γ 0,08 × cc. di sangue	N. 11
da » 0,09 a γ 0,15	» 16
» » 0,16 » 0,20	» 8
» » 0,21 » 0,25	» 5
oltre » 0,25	» 5

Tenendo presente che il valore medio normale dell'istamina ematica è per l'uomo γ 0,045 × cc. (in istamina base corrispondenti a γ 0,075 di istamina biclor.), con leggeri scarti da questa cifra e fissando qui a γ 9,15 il limite di un istaminemia discretamente aumentata, si possono comprendere i risultati sopra riportati come segue:

Istaminemia normale o discretamente aumentata	N. 27 (60 %)
Istaminemia nettamente aumentata	» 18 (40 %)

In altre affezioni dell'apparato gastroenterico in cui si è proceduto al dosaggio dell'istamina ematica si sono avuti i seguenti risultati:

Gastrite (casi 4)

Istaminemia normale o discretamente aumentata	N. 3 (γ 0,06; 0,10; 0,15)
Istaminemia nettamente aumentata	» 1 (» 0,16)

Ulcera-cancro (casi 4)

Istaminemia normale o discretamente aumentata	N. 2 (γ 0,06; 0,13)
Istaminemia nettamente aumentata	» 2 (» 0,16; 0,24)

2. — Dosaggio dell'istamina nel succo gastrico.

Il dosaggio dell'istamina nel succo gastrico eseguito limitatamente su 9 ammalati di ulcera gastro-duodenale ha dato cifre che possono essere così raggruppate:

da γ 0,01 a γ 0,05 per cc. di succo gastrico	N. 6
» γ 0,06 » γ 0,10 » » »	» 1
» γ 0,11 » γ 0,15 » » »	» 2

In un caso di gastrite si ebbe un valore di γ 0,07 per cc. di succo gastrico.

Considerati particolarmente, i valori del succo gastrico, vanno da γ 0,013 a γ 0,12, con una maggior frequenza fra γ 0,33 e γ 0,06.

Se si ricorda che l'istamina ematica è prevalentemente contenuta nella sua parte corpuscolare, restando al plasma soltanto un valore in genere oscillante fra l'1 e il 30 % della cifra totale, può constatarsi, che in prevalenza il succo gastrico presenta valori superiori alla presumibile quota plasmatica dell'istamina. Il che potrebbe portare a due principali deduzioni:

a) che l'istamina venga particolarmente secreta dal sangue (plasma) attraverso lo stomaco;

b) che lo stomaco elimini, attraverso la sua secrezione, una istamina propria della parete.

A rendere poco chiara l'interpretazione dei reperti vi è il fatto che il succo gastrico è stato ottenuto con l'iniezione di una fiala di 1 mg. di bicloridrato di istamina. Può essere perciò avanzato il dubbio che una parte di questa istamina iniettata si sia eliminata per via gastrica, contribuendo così a modificare, anche di poco, i valori trovati.

Tuttavia, i reperti hanno un valore comparativo in quanto, come più avanti verrà detto, si è stabilito anche un confronto fra le cifre ottenute prima e dopo il trattamento antistaminico.

3. — DOSAGGIO DELL'ISTAMINA NEL SANGUE, PRIMA E DOPO L'OPERAZIONE.

Lo studio dell'istamina ematica, prima e dopo l'operazione, ha avuto lo scopo di accertare se, nel limite dell'ipotesi istaminica, l'ulcera gastroduodenale andasse considerata come una semplice malattia locale oppure come un episodio di una sindrome più complessa.

Si sono perciò confrontati, nello stesso ammalato, i risultati dell'istaminemia determinata prima dell'operazione e dopo l'operazione, a diversa distanza dell'intervento chirurgico.

I risultati possono essere così suddivisi:

Istamina sino a 4 giorni dopo l'operazione (casi 6).

Valori in γ × cc. di sangue

	Prima	Dopo
Cifre diminuite 4	(0,23	0,10)
	(0,10	0,09)
	(0,14	0,09)
	(0,14	0,035)
Cifre aumentate 2	(0,10	0,11)
	(0,04	0,08)

Istamina da 8 a 36 giorni dopo l'operazione (Casi 6).

Valori in γ × cc. di sangue

	Prima	Dopo
Cifre diminuite 5	(0,16	0,09)
	(0,25	0,11)
	(0,11	0,10)
	(0,09	0,06)
	(0,08	0,07)
Cifre aumentate 1	(0,05	0,09)

In totale su 12 casi di istaminemia dopo l'operazione si hanno 9 casi di diminuzione e 3 di aumento. È da osservare che le cifre pur diminuite dopo l'operazione restano generalmente al di sopra del già ricordato valore medio.

In sostanza, è evidente la persistenza di una tendenza all'iperistaminemia che in genere si modifica di poco con l'asportazione dell'organo ammalato.

Fatto, questo, che porterebbe qui a considerare l'ulcera gastro-duodenale come un episodio locale di un fatto morboso più complesso.

4. — Dosaggio dell'istamina nel sangue in ammalati di ulcera peptica postoperatoria.

Per completare le ricerche precedenti, si è estesa un'indagine al dosaggio dell'istamina in 6 ammalati di ulcera peptica postoperatoria, operati da 1 a 9 anni.

I risultati sono riuniti nel seguente prospetto.

Cifre normali	N 2	γ 0,037
		» 0,05
Cifre aumentate	» 4	γ 0,40
		» 0,40
		» 0,21
		» 0,33

Anche queste cifre indicano come l'operazione non modifichi sostanzialmente nella maggior parte dei casi, l'iperistaminemia.

5. — Dosaggio dell'istamina nei tessuti della zona ulcerosa e di una zona lontana.

Questo studio ha consentito di mettere in evidenza, sia pure senza notevolissime differenze, che i tessuti della zona ulcerosa hanno un maggiore contenuto in istamina che quelli delle zone lontane.

Ecco i risultati: (Casi studiati n. 20):

a) maggior contenuto istaminico nella zona ulcerosa . 15 (75 %)
b) maggior contenuto istaminico nella zona lontana . 4 (20 %)
c) uguale contenuto istaminico in entrambi le zone . 1 (5 %)

Dalla tabella seguente risulta la distribuzione della maggior frequenza dei valori istaminici (in γ × gr. di tessuto).

Fino a γ 10	N. 2	N. 4
da γ 11 a γ 15	» 4	» 6
» » 16 » » 20	» 4	» 4
» » 21 » » 25	» 3	» 2
» » 26 » » 30	» 1	» 1
» » 31 » » 35	» 1	» —
» » 36 » » 40	» 1	» 1
» » 41 » » 45	» 1	» —
» » 46 » » 50	» 2	» 1
oltre i γ 50	» 1	» 1
valore minimo	γ 7	γ 2,2
valore massimo	» 120	» 126

Da queste cifre risulta che la parete gastroduodenale di ammalati di ulcera ha un contenuto istaminico di maggior frequenza fra 11 e 25 γ per gr.

Dalle osservazioni di dettaglio compiute posso aggiungere che è stata trovata una certa correlazione fra l'altezza dei valori dell'istaminemia e dell'istamina istogena.

6. — Terapia con istaminosi.

I risultati della terapia con istaminosi, (*Torantil*) dei cui dettagli si dirà in altro lavoro, possono riassumersi schematicamente nella tabella seguente:

Risultati dopo la terapia:

Casi N. 15 — Istaminemia	diminuita	13
	aumentata	2
» » 15 — Risultato clinico	migliorati	14
	peggiorati	1
» » 7 — Rapporto plasma-globuli	aumentato	6
	diminuito	1
» » 7 — Acidità gastrica totale	diminuita	5
	aumentata	2
» » 7 — Acido cloridrico gastrico	diminuito	6
	aumentato	1
» » 7 — Istamina nel succo gastrico	diminuita	4
	invariata	1
	aumentata	2

Appare evidente che il trattamento istaminasico, nella maggioranza dei casi, ha portato ad un abbassamento dell'istaminemia, e correlativamente, nel succo gastrico, ad una diminuzione dei valori dell'acidità totale, dell'acido cloridrico e dell'istamina.

Il risultato clinico è stato buono in una netta maggioranza dei casi. L'esame radiografico, pur tenendo conto del frequente polimorfismo del reperto (Nuvoli), ha permesso di confermare questo giudizio. Vanno fatte comunque le consuete riserve circa gli effetti di questa terapia sia sul reperto radiologico (Milani) sia su un duraturo risultato favorevole.

Per controllare su un piano più ampio l'azione istaminasica del *Torantil*, ho voluto studiare in 7 ammalati le variazioni del rapporto plasma-globuli, prima e dopo il trattamento, attribuendo inizialmente in via ipotetica, l'*ispissatio sanguinis*, che si riscontra negli ulcerosi ad una insufficenza capillare provocata dall'iperistaminemia.

La premessa ipotetica ha avuto un favorevole riscontro sperimentale, in quanto al trattamento con *Torantil* e perciò alla riduzione del tasso istaminemico ha seguito anche un aumento della parte plasmatica del sangue, verosimilmente per il ricupero di una più completa integrità capillare.

La diminuzione che in prevalenza si nota nei valori dell'acidità gastrica e in quelli dell'istamina del succo gastrico possono bene accordarsi con la riscontrata azione ipoistaminizzante che viene realizzata dal trattamento con istaminasi.

L'azione terapeutica favorevole del solo trattamento con istaminasi, dimostrata nei dettagli di questo gruppo di esperienze, viene ad appoggiare ancora la possibilità di un importante intervento dell'istamina nella patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale.

7. — Terapia disensibilizzante con istamina.

La terapia disensibilizzante con istamina è stata attuata con due orientamenti diversi: prima per consolidare la bontà dei risultati clinici ottenuti con l'istaminasi, poi addirittura facendone esclusivamente l'unico mezzo terapeutico. Gli esperimenti condotti non sono ancora in numero sufficiente, specie per quanto riguarda il controllo dei varî dati (istaminemia, valori dell'acidità totale e cloridrica del succo gastrico, ecc.).

Sembra tuttavia risultare chiaro che anche la disensibilizzazione con dosi crescenti di istamina, stabilite di volta in volta, secondo la sensibilità individuale e secondo il tasso dell'istamina ematica, possano condurre a favorevolissimi risultati clinici.

DISCUSSIONE.

Principali proprietà dell'istamina.

Prima di procedere alla discussione dei risultati, può essere utile ricordare le principali proprietà dell'istamina. Come è noto sino dai primi studi di Dale e collaboratori, essa è capace di stimolare la contrazione dei muscoli lisci e di eccitare direttamente la secrezione delle ghiandole gastriche, provocando il passaggio nello stomaco di succo gastrico iperacido (Carnot). Questa capacità è evidente anche per la secrezione lacrimale, salivare, intestinale e bronchiale. Notevole è l'azione sui capillari di cui provoca vasodilatazione (rossore) con aumento della permeabilità (edema).

L'iniezione di adeguate quantità di istamina provoca in varie specie animali la comparsa di ipotensione e di uno stato di shock assai simile a quello anafilattico. Le esperienze dell'anafilassi su organi isolati hanno permesso di accertare che dall'urto fra antigene ed anticorpo, si libera istamina. Recenti studi (Code, ecc.) hanno dimostrato che in genere nello shock anafilattico vi è un aumento dell'istamina ematica o di taluni organi.

Si è anche dimostrato un aumento dell'istamina cutanea in conigli in cui veniva provocato il fenomeno di Sanarelli-Shwartzmann (Rocha e Silva, Bier, ecc.).

Sono da ricordare, infine, gli studi che vogliono considerare l'istamina come un ormone istogeno (Ungar, ecc.) o come un mediatore chimico dell'influsso nervoso (Lewis, Roussy e Mosinger, Gaydos, ecc.).

La patogenesi istaminica dell'ulcera gastroduodenale.

Venendo a riepilogare i risultati delle varie ricerche da me compiute, può dirsi che l'istamina appare avere un'importanza considerevole, almeno in una parte delle ulcere gastro-duodenali.

Gli studi compiuti sino ad oggi sopra l'istaminemia normale possono permettere di desumere i seguenti valori medi per l'uomo (in $\gamma \times$ cc. di sangue). Con il metodo di Barsoum e Gaddum: Barsoum e Goddum = γ 0,035; Cerqua = γ 0,055; Tarras-Walberg = γ 0,045; Ungar, Parrot, Pocoulè = γ 0,045; Marcou e Gingold = γ 0,045. Con il metodo di Code: Haworth e Mac Donald = γ 0,050; Rose e Browne = γ 0,052; Werle e Effkemann = γ 0,043. I valori più elevati che si ottengono con il metodo di Code sono oggi comprensibili dopo le osservazioni di Anrep e collaboratori. Da quanto esposto può oggi desumersi, seguendo i risultati ottenuti con il metodo di Bar-

soum e Gaddum, come valore medio normale per l'uomo la cifra di γ 0,045 × cc. di sangue. Normalmente si trovano anche valori che scartano in genere lievemente al di sopra o al di sotto di tale cifra. Questo valore medio di istamina base, corrisponde a γ 0,075 di istamina bicloridrato.

Nei dosaggi da me compiuti per lo studio dell'istamina ematica ho trovato nei 45 casi di ulcera gastro-duodenale il 60 % di valori normali o discretamente aumentati e il 40 % di valori nettamente aumentati. Volendo ulteriormente discriminare il primo gruppo si trova il 24 % dei casi al limite del valore medio normale e il 35 % di cifre discretamente superiori a tale valore. Tenendo presente che gli ulcerosi gastro-duodenali sono — come preciso più avanti — più sensibili degli individui normali allo stimolo istaminico, non mi sembra possa esser azzardato l'attribuire la possibilità di una iperattività fisiopatologica a quel gruppo di valori per il 35 % al di sopra della media normale, una parte dei quali in individui sani potrebbe esser giudicata come scostamenti in più non anormali. Fatte queste precisazioni si può concludere che nel gruppo di ammalati presi in esame si è trovato circa il 75 % di casi al di sopra del valore normale.

Valori alti, rispetto a quelli del plasma normale si sono trovati nel succo gastrico. È da tenere però presente che manca il confronto con valori normali del succo gastrico, non ancora eseguiti da alun ricercatore secondo le nuove tecniche. Fatta pure la riserva di avere adoperato come stimolo l'istamina, resta il fatto che negli stessi ammalati il trattamento con istaminosi ha portato successivamente a una diminuzione di questi valori.

L'intervento chirurgico ha abbassato in genere i valori dell'istaminemia, fatto questo che porterebbe ad attribuire allo stomaco un significato simile a quello di un organo di shock. Tuttavia tali diminuzioni non essendo molto sensibili, ed inoltre il frequente reperto di una iperistaminemia nell'ulcera peptica postoperatoria vengono ad attribuire almeno in parte questi aumenti ematici ad una condizione morbosa generale.

Come ho osservato all'inizio di questo lavoro, mi è sembrato che la sola constatazione di una iperistaminemia non potesse essere sufficiente a giustificare una chiara importanza dell'istamina nel determinismo patogenetico dell'ulcera gastro-duodenale. Ho perciò proceduto al dosaggio dell'istamina in regioni della parete gastrica nella zona ulcerosa e in zone lontane da questa. Come si è visto, ho trovato un maggior contenuto istaminico nella zona ulcerosa nel 75 % dei casi studiati.

Elementi assai probativi sono stati portati dagli effetti della terapia antistaminica, realizzata con istaminosi, il fermento isolato da Best e Mc Henry, in commercio sotto il nome di *Torantil*, e con la disensibilizzazione istaminica.

Il trattamento con *Torantil* a forti dosi (sino a 3-4 fiale *pro die*) ha avuto, in genere, un effetto simultaneo sulla sintomatologia clinica e sull'iperistaminemia, modificando favorevolmente la prima ed abbassando la seconda. Il contemporaneo abbassamento dei valori dell'acidità totale, dell'acidità cloridrica e dell'istamina nel succo gastrico, insieme con l'aumento del rapporto plasmaglobuli, indicano in modo assai evidente che l'abbassamento dell'istaminemia ottenuto con un trattamento specifico, come quello dell'istaminasi, è la condizione essenziale per il favorevole mutamento degli elementi della sindrome. Anche i buoni risultati clinici, ottenuti con il trattamento disensibilizzante a dosi crescenti di istamina assu-

mono un chiaro significato quando si voglia dare alla istamina stessa una importanza patogenetica rilevante, dato che l'aumento dell'istamina ematica, riscontrato negli ammalati di ulcera gastro-duodenale è capace di svolgere un'azione biologica.

Nel trattamento disensibilizzante con infezioni di istamina ho seguito il criterio, già da me altra volta illustrato, di usare dosi crescenti regolate principalmente sopra l'istaminemia e la sindrome clinica. Così per esempio negli ammalati con sintomatologia grave ed istaminemia bassa, mi sono tenuto su dosi basse (frazioni di gomma) aumentando progressivamente e di poco; in quelli a sintomatologia non grave e istaminemia elevata le dosi di partenza sono state relativamente più elevate e così pure quelle ultime. Le proprietà farmacodinamiche dell'istamina, la sua iperattività dimostrata negli ammalati di ulcera gastro-duodenale, e la stessa importanza patogenetica dell'istamina ne impongono un uso cauto e progressivo e comunque con dosi iniziali assolutamente inferiori alle frazioni di milligrammo oggi messe in commercio. Dalle ricerche di Fregonara e di Izar che hanno sperimentato tali dosi è possibile trovare una conferma per queste osservazioni prudenziali, dato il frequentissimo reperto da essi segnalato di un notevole aggravamento della sindrome coincidente con l'inizio della cura, aggravamento che in alcuni casi portò sino ad una imponente enterorragia, tale da richiedere il pronto ricovero in reparto chirurgico.

Per l'uso dell'istamina in terapia vi è da aggiungere inoltre che appare irrazionale l'uso di dosi biologicamente elevate e sempre quantitativamente uguali.

Una razionale terapia disensibilizzante con istamina non può essere stabilita in misura uguale per tutti i malati, anche per le notevolissime differenze di reattività individuale. Il più sicuro criterio direttivo, ripeto, è quello che può desumersi dal preventivo dosaggio dell'istamina ematica.

Resta da interpretare il meccanismo della terapia istaminica. Esso è stato riferito un tempo all'azione iperemizzante dell'istamina stessa. Karady più recentemente ha voluto attribuirlo ad un aumento dell'istaminasi. Io ritengo possa essere più semplicemente riferibile ad una acquisita iposensibilità verso una sostanza patogeneticamente attiva. In dosaggi compiuti dopo la disensibilizzazione ho infatti trovato spesso una istaminemia non diminuita. Comunque sono necessarie altre ricerche.

Un ulteriore elemento desumibile direttamente dalla terapia per la discussione del fattore patogenetico è dato da recenti osservazioni sugli effetti della piretoterapia sopra la secrezione gastrica che viene diminuita nella quantità complessiva del succo e nell'acidità. Il tempo di svuotamento è aumentato. Con la cessazione della febbre si ha un ritorno ai valori normali. Dopo aver ricordato i benefici, ma temporanei effetti della piretoterapia sopra le crisi d'ulcera gastro-duodenale, può essere suggestivo collegare questi effetti della piretoterapia con la diminuzione notevole, dell'istamina ematica — pure temporanea — osservata da Cerqua e da me per effetto dell'accesso febbrile. Un complesso di fatti da cui ancora risaltano ad un tempo le correlazioni fra istamina, chimismo gastrico e ulcera gastro-duodenale.

Dei tentativi terapeutici recenti, di cui taluni interessanti come quello di De Candia con la tubercolina, non discutiamo qui perchè al di fuori dei limiti del lavoro. È comunque da precisare che per molte altre azioni terapeutiche favorevoli, ottenibili con le sostanze più svariate (Alessandrini)

va indubbiamente invocata anche un'azione psichica che interferisce sul fattore neurogeno.

Procedendo alla discussione dei miei reperti, occorre domandarsi anzitutto cosa possa significare l'iperistaminemia nella sindrome ulcerosa. Volendo tenere come cifra media normale γ 0,045 per cc. di sangue, nei miei casi si ha in linea generale, un aumento dei valori istaminemici fra 2 e 4 volte la norma. Questi dati sono sensibilmente discordanti da quelli riferiti da Berti Roboli, che in 15 casi di ulcera gastro-duodenale, afferma di aver trovato valori oscillanti fra γ 0,17 e 1, con una maggiore frequenza al disopra dei γ 0,35 per cc. di sangue.

Quale significato può avere dunque l'aumento fra 2 e 4 volte la norma?

Per giungere ad un primo chiarimento, mi sembra opportuno riferire questi valori al totale del sangue circolante. Così, mentre i γ 0,045 di istamina, considerati come cifra media normale per un cc. di sangue, diventano mg. 0,225 in 5 litri di sangue, valori 2 a 4 volte più alti vengono ad essere mg. 0,45-0,9 per tutto il sangue circolante. Ed a questo punto, al fine di valutare l'importanza patogenetica dell'iperistaminemia, viene da porsi la domanda se tali aumenti sono capaci di svolgere un'azione biologica.

La risposta è nettamente positiva. Chi ha pratica di istamina per averne fatto uso in terapia, sa che questa sostanza è attiva in dosi piccolissime specialmente negli allergici. Sono state segnalate anche riaccensioni istantanee di attacchi asmatici addirittura con l'iniezione di frazioni di gamma di istamina.

Tuttavia, per limitarci ai fatti più comuni, è di osservazione quotidiana che già con l'iniezione sottocutanea di mg. 0,1 a 0,2, di bicloridrato di istamina si ottiene una evidente risposta con rossore al viso, tachicardia, cefalea, ipersecrezione gastrica, ipotensione, ecc. Questo nei soggetti normali.

Ma vi è un altro elemento che merita di essere considerato. Ricerche di varî studiosi (Ichok, ecc.) hanno dimostrato che gli ammalati di ulcera gastro-duodenale hanno una particolare sensibilità all'istamina. Essi danno infatti allo stimolo dell'istamina una più abbondante risposta secretiva, con maggior contenuto di CHl, che gli individui sani.

Per queste considerazioni, appare verosimile che gli aumenti dell'istamina riscontrati nel sangue siano nettamente capaci di svolgere azione biologica, portando essi nel circolo quantità in più che in genere oscillano fra mg. 0,25-0,75, sovratutto quando si tenga noto che tali aumenti, come è stato constatato in alcuni casi debbono realizzarsi accessionalmente e senza regolarità.

In quale modo l'aumento dell'istamina ematica può riuscire patogeno?

Accertato che l'aumento dell'istamina ematica è capace, genericamente, di svolgere azione biologica, occorre domandarsi in quale modo esso possa divenire specificamente patogeno. Occorre anzitutto premettere, come ho già detto, anche per quanto risulta da qualche dosaggio ripetuto nello stesso ammalato, che tali aumenti sono di misura variabile, e verosimilmente collegati con gli episodi accessionali che caratterizzano la tipica malattia ulcerosa. Ora sembra principalmente evidente che tali aumenti, portando nel

sangue nuove importanti quantità di istamina, stabiliscano un iperstimolo umorale per la secrezione gastrica, ed in particolare, come si è detto, per l'acido cloridrico. L'aumento del succo gastrico, e specificamente dell'acido cloridrico, appare dunque essere la conseguenza fisiologica più diretta dell'iperistaminemia. E non occorre sottolineare l'importanza di questo stato ipersecretivo, iperacido, come uno degli elementi principali della patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale, perchè esso è stato ormai chiaramente illustrato.

Accanto a questo meccanismo patogenetico, indubbiamente assai importante, può ricordarsi come possibile, un'azione distrofizzante locale dell'istamina ematica, passando dal sangue nel canale gastroenterico, attraverso lo stomaco ed il duodeno. Come ricorda Parlavecchio la capacità di questi due organi di costituire un mezzo di eliminazione di sostanze contenute nel sangue è nota da tempo (Ramond, Dimitresco-Popovici, Schierbeck, Zizine, ecc.). Questa funzione escretoria è stata provata per varie sostanze (blu di metilene, salicilato di sodio, sali di ferro, piombo, rame, mercurio, bismuto, ecc.), e per taluni tipi di germi (tifo, streptococco viridans, ecc.). È importante ricordare che essa si svolge specialmente sulla piccola curvatura e sul bulbo duodenale che, d'altra parte, costituiscono le sedi di predilezione delle lesioni ulcerative.

Ora, non è improbabile che una quantità abnorme di istamina liberatasi nell'organismo, passando dal sangue attraverso la parete gastroduodenale, possa provocare qui alterazioni della permeabilità capillare, con fatti di edema istogeno, disturbi del trofismo, ecc., venendo a costituire o una lesione conclamata o una zona di minor resistenza per l'azione del succo gastrico iperacido.

Che ad un aumento improvviso dell'istamina ematica possano seguire lesioni ulcerative dell'apparato digerente, è stato dimostrato sperimentalmente. Ungar, Contiades, Grossiord, Selye, le hanno ottenute iniettando in animali adeguati dosi di questa sostanza.

Riassumendo su questa parte, può dirsi che l'iperistaminemia agisca nella patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale: 1) venendo a costituire una importante condizione umorale per lo stabilirsi nello stomaco di uno stato di iperacidità ipercloridrica che, a sua volta, sarà il più attivo elemento di attacco per una regione della mucosa, comunque minorata nella sua resistenza; 2) oppure ledendo direttamente la parete gastro-duodenale con la sua eliminazione attraverso essa.

Tali azioni riescono a condurre ad effetti patogeni evidentemente con il concorso di altri fattori, tali da localizzare in sede gastro-duodenale gli effetti dello stimolo costituito dall'iperistaminemia.

Quale è il significato dell'iperistaminemia nella zona ulcerosa della parete gastro-duodenale?

Lo studio dell'istamina istogena nella parete gastroduodenale ha rivelato più frequentemente la presenza di valori più elevati nella zona ulcerosa che in quella lontana (75 % dei casi).

Questo fatto viene ad attribuire all'istamina un ulteriore significato patogenetico nel determinismo dell'ulcera gastro-duodenale. Un aumento abnorme dell'istamina istogena può portare localmente prima ad uno stato di

iperemia, e poi, per il ripetersi dello stimolo irritativo, ad un'alterazione della permeabilità capillare, con fuoruscita di plasma, disturbo del trofismo umorale, con varie sofferenze di elementi cellulari (desmolisi e istolisi di Roessle), sino alla costituzione di un quadro circoscritto di gastrite o addirittura di erosioni mucose.

Può realizzarsi in sostanza tutta una serie di episodi che possono giungere sino al quadro complesso dell'infiammazione sierosa. Questi fatti distrofici, provocati localmente dall'istamina, vengono a costituire una zona di minorata resistenza per l'azione del succo gastrico iperacido.

L'azione patogena svolta dall'istamina può comprendersi meglio quando si pensi che essa deve verosimilmente liberarsi in periodi più o meno saltuari, ma comunque cronicamente. Ed è alla somma di queste periodiche iperistaminie locali che debbono, secondo me, attribuirsi, certo in parte, prima i semplici fatti di gastrite, e poi le lesioni più gravi. Questa saltuarietà della liberazione locale di istamina spiega come talvolta i dosaggi nella zona ulcerosa abbiano potuto dare dei valori più bassi che nelle regioni lontane.

Comunque, lasciando le questioni di dettaglio, occorre rilevare che la costituzione di un aumento dell'istamina istogena nella zona ulcerosa consente di uscire dal terreno ipotetico, cui ci si era forzatamente tenuti nello studio delle alterazioni istopatologiche dello stomaco ulceroso. Alterazioni gastriche con fatti di iperemia, edema, eosinofilia, infiltrazione linfoistiocitaria, alterazioni vasali e nervose che Klinge, Roessle, ecc. inquadrano nell'infiammazione allergica, che Kathsch vuole derivanti dall'eliminazione attraverso lo stomaco di sostanze tossiche e che Eppinger, Manzini e lo stesso von Bergmann, insieme col Kauffmann, vogliono attribuire a prodotti di disintegrazione proteica « sul tipo della istamina, colina, acido adenilico, allilamina, tirosina, ecc. ».

Il reperto di una iperistaminia istogena e quello delle alterazioni gastriche di tipo allergico di cui ora si è detto, vengono quindi a concordare in modo così evidente da indurre a collegare i due fatti in un logico rapporto di causa ad effetto.

Una liberazione locale, cronica, di istamina; può giustificare, per le sue già ricordate proprietà e per la dimostrazione sperimentale specifica, data specialmente da Eppinger, le alterazioni istologiche dai più semplici episodi locali sino all'ulcera, la cui comparsa trova la condizione essenziale nella già ricordata attività abnorme del succo gastrico sostenuto dallo stato di iperistaminemia.

Occorre, infine, ricordare che questa attività patogena dell'istamina, liberata localmente in eccesso, viene coadiuvata da una condizione biologica importante: l'assenza dell'istaminasi nella parete gastrica. Questo fermento presente in modo particolare nell'intestino e nel rene, manca invece nello stomaco che viene così ad essere privato di un utile elemento di difesa biologica.

Qual'è l'origine dell'iperistaminia del sangue e dei tessuti?

La domanda non è di possibile risposta, perchè è ancora oscuro lo stesso metabolismo dell'istamina normale dell'organismo. È fuori dubbio che l'istamina debba essere ormai considerata non più soltanto un prodotto patogeno,

ma anche come una sostanza avente una funzione fisiologica, per lo meno come regolatrice dell'attività dei capillari e di talune ghiandole. Ungar, a questo proposito, la definisce molto giustamente « ormone istogeno ». L'esistenza di un ricambio istaminico fisiologico è provata anche dal fatto che in soggetti normali (Code, Mac Donald, ecc.) l'istaminemia ha sempre valori costanti.

Per chiarire il problema dell'origine di questa istamina normale, occorre riportarsi al fatto che per essa è sino ad oggi dimostrato un solo meccanismo di origine: dall'istidina, per la perdita di una molecola di CO_2. L'istidina è particolarmente presente nei muscoli dove, insieme coll'alanina, entra a far parte di un noto dipeptide, la carnosina. Si è pertanto portati ad attribuire al sistema muscolare un'importanza notevole come elemento produttore dell'istamina normale.

Il fatto che si sia trovata una quantità di istamina più alta in altri organi (rene, polmone, fegato, ecc.) significa che qui interviene verosimilmente un fatto di localizzazione elettiva, come è stato dimostrato da Rose con l'iniezione di istamina e successivo dosaggio di essa in vari organi.

Accanto a questa istamina che si forma dall'istidina organica, occorre prospettare altre due possibilità di origine dal metabolismo delle sostanze proteiche e per diretto assorbimento dall'intestino.

Qualunque sia l'origine dell'istamina organica, essendo accertato che essa si forma nel metabolismo delle proteine organiche o di quelle esogene, occorre domandarsi in quale modo possa prodursi patologicamente l'aumento dell'istamina stessa. Riferendosi al caso più tipico di aumento dell'istamina, quale si ha nello shock anafilattico, troviamo che tutti gli studiosi (Bartosch, Feldberg, Nagel, Schild, Spinelli, ecc.) concordano nel ritenere che l'istamina aumentata non derivi in alcun modo dalle proteine dell'antigene, bensì venga messa in libertà localmente, per effetto dell'urto fra antigene ed anticorpo, dai tessuti ove esiste preformata. Ma accanto a questo meccanismo anafilattico, per una liberazione repentina dell'istamina, esiste assai probabilmente nei cosidetti stati allergici, una tendenza naturale del metabolismo individuale a produrre dall'istidina un'eccesso di istamina o comunque a liberarla, con il concorso di speciali condizioni organiche. Tra queste possiamo oggi pensare a uno stato acidotico, in quanto è dimostrato che l'istidina tende a trasformarsi in istamina, fra l'altro con il concorso di un ambiente acido.

Nel caso particolare dell'ulcera gastro-duodenale, è accertato un perturbamento dell'equilibrio acido-base. Balint trovò che l'iniezione endovenosa di bicarbonato di sodio, mentre alcalinizza notevolmente l'urina dei soggetti normali, non riesce che a modificare di poco quella degli ammalati di ulcera gastro-duodenale. Klewitz, più recentemente, ha constatato che la somministrazione di 5 grammi di bicarbonato di sodio, fatta la mattina a digiuno, porta all'alcalinità dell'urina dei soggetti normali a un pH medio di 8,0, mentre negli ulcerosi, si ha come valore massimo un pH 7,6. Su questo punto deve ricordarsi che la somministrazione di alcalini ha un'azione antianafilattica, sia nelle prove di laboratorio che in quelle cliniche.

Banche, con esperienze più recenti, ha confermato tali reperti.

Ho ricordato che la trasformazione dell'istidina in istamina per meccanismo decarbossilativo, è condizionata in alcune prove sperimentali anche dalla presenza di ambiente acido (pH 5-5,6).

L'istidina in vivo non sembra seguire il destino degli aminoacidi (desaminazione). Comunque, una deviazione metabolica nel senso istaminico può trovare una condizione favorevole nello stato di acidosi e nel conseguente ostacolo ai fenomeni ossidativi necessari perchè l'istidina subisca le sue trasformazioni normali. La sede di questa deviazione metabolica deve essere con ogni probabilità intracellulare, perchè qui esiste un ambiente relativamente acido. Com'è noto infatti, mentre il pH del sangue è 7,54, quello delle cellule si aggira in media intorno a 6. Lo stesso rallentamento dei processi ossidativi (insufficienza circolatoria da spasmi, ristagni, ecc.) può, id per sè, portare ad una acidosi realizzandosi così un circolo vizioso in cui la trasformazione dell'istidina in istamina può trovare uno dei principali elementi determinanti. Oltre questa origine, da un alterato metabolismo proteico, con il concorso di particolari condizioni, spesso interferenti tra loro (stato allergico, acidosi, insufficienza epatica, ipocorticosurrenalismo, ecc.) è da mettersi in rilievo, come causa di iperistaminia ematica od istogena, un'abnorme attività nervosa. Che ad un impulso nervoso possa seguire nelle terminazioni nervose una liberazione di sostanze chimiche, è un fatto ormai dimostrato dalle ricerche di Dale, Loewi, Elliot, Cannon, Spadolini, ecc.) in particolare per l'acetilcolina e la simpatina. Ungar, in una serie di interessanti esperienze, ha dimostrato che nella vasodilatazione antidromica, nei riflessi assonici, nella vasodilatazione riflessa, si ha una liberazione di istamina sulle terminazioni nervose. Lambert e Rosenthai, stimolando il simpatico cervicale, hanno ottenuto ugualmente una liberazione di istamina.

La capacità dell'azione nervosa di portare una liberazione abnorme di istamina, specialmente nei cosidetti stati allergici può spiegare talune forme di orticaria, asma, cefalea, colite, ecc., che hanno nel fattore emotivo un indubbio elemento determinante. E come è noto dagli studi più recenti, si tratta di malattie in cui si trova un concomitante stato di iperistaminemia.

Ma nel caso particolare dell'ulcera gastro-duodenale, vi è un interessante esperienza di Mac Intosh. Questo autore ha constatato che la stimolazione del vago, pur provocando un abbondante secrezione di succo gastrico, non eleva il tasso istaminico del sangue. Nettamente aumentata è invece la istamina del succo gastrico per cui si è indotti a pensare che la stimolazione vagale porti ad una liberazione di istamina, tale da andare ad agire sulle cellule secretive.

Ugualmente degne di rilievo sono le esperienze ricordate da Ambache e Barsoum, secondo cui ad uno stimolo vagale o acetilcolinico consegue un aumento di istamina nel sangue immediatamente refluo dall'intestino.

Questa dimostrata capacità di una liberazione istogena di istamina per stimolazione vagale può contribuire a spiegare talune lesioni istopatologiche dello stomaco di ulcerosi, dove, specialmente nel plesso mienterico, si sono riscontrate lesioni regressive, come rigonfiamento e vacuolizzazione delle cellule nervose, infiltrazione fra le cellule gangliari stesse di elementi linfoeosinofili (Manzini). Così pure ad una iperistaminia istogena, provocata da un'abnorme attività nervosa, potrebbe essere riferita la serie delle già ricordate alterazioni gastriche di tipo allergico.

Oltre queste relazioni dirette, occorre ricordare che Lasowsky, Wiropaiew e Jurmann hanno portato interessanti contributi alla dimostrazione dell'esistenza di netti rapporti fra reazioni allergiche e sistema nervoso. Essi,

infatti, sono riusciti a rinforzare la reazione iperergica in modo progressivo con la stimolazione nervosa. Lesioni ulcerative dell'apparato gastroenterico, da alterazioni patologiche e sperimentali del sistema nervoso, sono ormai notissime. Esse sono state dimostrate da Cushing, Schiff, Ebstein, Amantea, De Toni, Battaglia, ecc., per il sistema nervoso centrale, da Brown-Sequard, Talma, Rokitanski, Zironi, Marchetti, ecc., portando stimoli diversi sul vago, da Pincus, Durante, Dalla Vedova, Kaiserling, ecc., per interventi vari sul simpatico addominale o sul ganglio celiaco e per altre varie condizioni fisiopatologiche (Puccinelli).

Accanto ai dati sperimentali va posta l'osservazione clinica dalla quale risulta che gli ammalati di ulcera gastro-duodenale presentano solitamente una costituzione spasmofila, con squilibrio neurovegetativo in cui è spesso evidente una esagerata ipertonia vagale. Constatazione, questa, che va collegata con lo stato di ipertonia vagale, esistente di solito negli stati anafilattici ed allergici (asma orticaria, colite, rinite vasomotoria, ecc.), in cui, d'altra parte, com'è noto, esiste spesso sia uno stato di acidosi sia una iperistaminemia. Ed a questo punto può ancora ricordarsi che l'ipertermia febbrile, portando l'orientamento neurovegetativo in senso nettamente simpaticotonico, costituisce un fortissimo ostacolo, sia per le manifestazioni anafilattiche, sia per le allergiche, realizzando inoltre contemporaneamente una spiccatissima ipoistaminemia, come ho potuto confermare in recenti esperienze.

Ora, nell'ulcera gastro-duodenale, anche quando non la si voglia considerare di natura anafilattica, come già sostenne il Cesaris-Demel, e in tutte le malattie allergiche nel senso iperergico, sembra esistere una diatesi istaminica, da cui, oltre che per alterazione metabolica, si giunge per azione nervosa, vagale, in specie, ad un'abnorme liberazione di istamina, che può portare all'iperistaminemia e localmente alle già ricordate modificazioni circolatorie e trofiche. E come interessante dettaglio, va detto che questa particolare tendenza a liberarsi istamina negli stati allergici, trova un elemento di appoggio nella dimostrazione che durante la sensibilizzazione aumenta progressivamente il contenuto istaminico in vari organi dell'animale in esperimento.

Riassumendo quanto precedentemente si è esposto, può dirsi che l'origine dell'istamina aumentata nel sangue e nelle regioni ulcerose della parete gastroduodenale, deve al lume delle conoscenze odierne, considerare le seguenti provenienze:

a) un'origine esogena dall'assorbimento dell'istamina contenuta nel materiale presente nel tubo gastro-enterico;

b) un'origine endogena, più importante della precedente, che trova la sua condizione fondamentale in una diatesi istaminica, e che porta ad una iperistaminia istogena, e poi ematica, per deviato metabolismo proteico, e per razioni ipertrofiche o per abnorme attività nervosa.

Istamina e ulcera sperimentale.

La proprietà dell'istamina di stimolare la secrezione gastrica, richiamò sin dai primi studi l'attenzione sugli eventuali possibili rapporti fra questa sostanza e l'ulcera gastro-duodenale.

Così vi furono vari tentativi di riprodurre sperimentalmente ulcera-

zioni del canale gastro-enterico con il trattamento istaminico. Questi tentativi ebbero esito favorevole per McIlroy nei gatti, Buschner, Siebert e Mollog nei ratti, Marde in topi e cavie.

O'Saughnessy ottenne l'ulcera iniettando l'istamina nello spessore della parete gastrica.

Gli effetti dell'intossicazione sperimentale istaminica sono stati studiati particolarmente da Eppinger. Egli ha notato negli animali sottoposti a questa intossicazione vomito e diarrea. All'esame anatomopatologico si trova un notevole edema ed iperemia su tutto il tubo gastro-enterico e a livello della mucosa gastrica varie erosioni ulcerative.

Questi reperti sperimentali vengono da Eppinger attribuiti essenzialmente alla alterazione dei capillari provocata dall'istamina, che costituisce così il primo fattore di indebolimento della mucosa stessa.

L'ulcera sperimentale istaminica è stata fatta nuovamente oggetto di studio in recenti esperienze.

Code, Varco e collaboratori hanno rilevato che le lesioni ottenute con l'iniezione di istamina potrebbero essere attribuite anche all'azione violenta della sostanza passata direttamente nel circolo sanguigno.

Essi perciò hanno ricercato una modalità tecnica sperimentale tale da consentire nell'animela di laboratorio una liberazione continua di istamina. Ciò venne ottenuto in modo soddisfacente mescolando l' istamina con cera.

Questa miscela contenente in media 20 mgr. di istamina venne iniettata quotidianamente nei muscoli dorsali di gatti e gli animali vennero sacrificati dopo 3-25 giorni, dopo che avevano avuto un totale di 60-480 mgr. di istamina. All'autopsia dei sette gatti così trattati si trovarono lesioni ulcerative dello stomaco e del duodeno e in particolare: in due gatti ulcera duodenale, in due gatti ulcera gastrica, in tre gatti ulcera nello stomaco e nel duodeno. In tre gatti vi era anche un'ulcera perforata.

Le ricerche di Code e collaboratori hanno un notevole valore perchè con esse si è potuto realizzare sperimentalmente uno stato costante di iperistaminemia, quale in sostanza si ha negli ammalati di ulcera gastro-duodenale. Può perciò eliminarsi l'obbiezione che ancora restava per l'ulcera sperimentale istaminica e che cioè essa potesse attribuirsi all'azione violenta dell'istamina passata rapidamente in circolo.

Dalle stesse ricerche di Code e collaboratori risulta confermato che l'azione patogena dell'iperistaminemia trova uno dei suoi principali modi di manifestarsi nella ipersecrezione di un succo gastrico iperacido.

Esso infatti raggiunge in acidità circa valori doppi della norma.

Conclusioni.

Riepilogando quanto sinora ho esposto, sia per i risultati delle mie esperienze, sia per i dati di altri studi, l'importanza dell'istamina come fattore patogenetico dell'ulcera gastro-duodenale mi sembra possa essere sufficientemente documentata dai seguenti elementi:

1) l'aumento netto dell'istamina ematica trovato in parte dei casi esaminati (40 %), e, per il resto, una notevole frequenza di valori che stanno ugualmente al di sopra della media normale, pur non scostandosene in misura molto notevole;

2) l'aumento dell'istamina istogena nella zona ulcerosa rispetto alle parti più lontane della parete gastro-duodenale (75 %);

3) l'azione favorevole dell'istamina (*Torantil*) che agisce parallelamente abbassando il tasso istaminemico, migliorando la sindrome clinica ed inoltre influenzando talune qualità ematiche e del succo gastrico;

4) l'azione favorevole che può ottenersi con una razionale terapia di disensibilizzazione istaminica;

5) la concordanza frequente dei reperti istopatologici nell'ulcera gastro-duodenale con quelli dell'infiammazione allergica, già da vari autori attribuiti all'azione di sostanze istaminosimili;

6) la possibilità di ottenere ulcere gastro-duodenali sperimentalmente con adeguato trattamento istaminico.

Nessuno di questi elementi preso singolarmente costituisce un argomento decisivo in favore della patogenesi istaminica dell'ulcera gastro-duodenale, ma tutti insieme formano un complesso di fatti indiziari che trovano la migliore interpretazione unitaria nella suddetta patogenesi.

È inoltre da notare — dopo quanto in precedenza si è esposto — la facile possibilità di accordare la patogenesi istaminica con quella neurogena e con quella allergica ed anafilattica in specie. Data infatti la capacità per l'istamina di essere liberata dallo shock anafilattico e da impulsi nervosi, non è azzardato vedere in questa sostanza il comune, sostanziale elemento patogenetico pur derivato da due meccanismi biologici differenti.

A proposito del significato da attribuire ai valori della istaminemia sia nell'ulcera gastro-duodenale, come in qualsiasi altra forma morbosa, credo si debba concretarlo nei seguenti termini. Nessuno può mettere in dubbio, mi sembra, gli stretti rapporti patogenetici che legano l'istamina, o le sostanze istamino-simili, alle manifestazioni allergiche in genere. Ma non si deve credere che identici rapporti debbano sempre sussistere fra manifestazioni allergiche e istamina ematica. L'istamina presente nei globuli e nel plasma sanguigno può essere un esponente di una diatesi istaminica, può rappresentare la conseguenza di una crisi allergica istogena se l'istamina liberata nei tessuti in eccesso viene riassorbita dal sangue ecc., e pertanto non deve essere considerata come segno necessario di un fatto allergico.

Qui sta la ragione della variabilità mutevole dei valori ematici e dell'alternarsi, nella stessa malattia allergica di cifre iper- e iponormali nei diversi soggetti. Considerazione questa che mi è dettata da una lunga esperienza personale in materia di titolazioni istaminiche nelle più diverse malattie allergiche e non allergiche.

Comunque, come una iperistaminemia può anche non significare allergia, così pure l'istaminemia normale non esclude l'intervento patogenetico dell'istamina stessa nella malattia allergica. L'istamina liberatasi a livello dei tessuti per effetto della reazione iperergica (di tipo anafilattico) può essere in misura tale da non provocare un apprezzabile aumento dell'istamina ematica. Ed è inoltre da ricordare ancora la possibilità che ha l'istamina di agire negli ammalati di ulcera gastro-duodenale e negli allergici, in quantità assai inferiori a quelle necessarie per determinare una reazione nei normali.

Il giudizio sul significato patogenetico va perciò espresso valutando insieme i diversi elementi della sindrome in esame.

Ritornando all'ulcera gastro-duodenale mi sembra che gli elementi esposti presi nel loro insieme portino, ripeto, ad attribuire all'istamina un'importanza notevole nel determinismo patogenetico dell'ulcera. Entrando in dettagli potrebbero aggiungersene altri, come per esempio il fatto che questa malattia presenti i suoi periodi di recrudescenza in primavera ed in autunno, epoca in cui, come è noto, gli animali di laboratorio sono particolarmente sensibili allo shock anafilattico ed a quello istaminico.

Nel grande quadro dell'ulcera gastro-duodenale non tutti i casi sono evidentemente attribuibili ad una patogenesi istaminica. Così potrà intervenire un'arteriosclerosi (specialmente per gli individui di età avanzata) e, talvolta, un fatto tossinfettivo o altro elemento ancora, che possono variamente condurre a un indebolimento locale della mucosa e quindi ad una sua maggiore esposizione all'attività peptica del succo gastrico.

Tuttavia la constatazione dell'importanza dell'istamina nella patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale potrà servire utilmente a mettere su un nuovo piano di indagini uno dei problemi più interessanti ed attuali della moderna patologia.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Diretto dal Prof. C. Frugoni

Ittero catarrale e tubercolosi polmonare.

Dott. Ugo Paolantonio, m. i.

Lo studio di 5 pazienti di recente capitati alla mia osservazione, nei quali un ittero catarrale si manifestò contemporaneamente ad una forma tubercolare acuta del polmone o ad una nuova acutizzazione di precedente processo specifico polmonare, mi ha condotto a ristudiare l'argomento.

In verità, mentre una manifestazione itterica in tubercolotici è una evenienza che mi pare si avveri sempre più frequentemente, d'altra parte nessuno in passato ne ha parlato, e solo da una diecina di anni sono comparse poche comunicazioni mediche sull'argomento.

Esiste infatti un'abbondante letteratura sui rapporti fra la tubercolosi e le epatopatie croniche, ma sono scarsi gli studi sulla itterizie transitorie che accompagnano la tubercolosi.

Eppure la pratica tisiologica quotidiana offre frequente occasione di osservare tali sindromi itteriche sia in forma isolata, sia ad insorgenza endemica, come avviene a volte fra i degenti in istituti di cura (Cohn) (I).

I quadri clinici di tali itterizie sono descritti dai vari AA., con notevole uniformità: i malati, dopo aver sofferto per alcuni giorni di sintomi prodromici consistenti in anoressia, turbe dispeptiche, malessere generale, cefalea, irrequietezza, diventano man mano itterici. La tinta della cute e delle sclere non è molto intensa: il suo apparire può essere accompagnato da rialzi febbrili; le feci diventano poco colorate, le urine più scarse e scure; possono comparire prurito cutaneo e bradicardia, nausea e vomito; il fegato è lievemente ingrandito e dolente. In questo periodo di stato, che dura

1-2 settimane, si riscontrano nelle urine urobilina e pigmenti biliari; le feci non sono mai del tutto acoliche; l'esame del succo duodenale dimostra che la ritenzione biliare non è completa; la prova della funzionalità epatica di Bauer con carico di galattosio è positiva.

Lentamente, dal periodo di stato, si passa a quello di regressione, attenuandosi in 2-3 settimane tutta la fenomenologia suddescritta, perdurando ancora per qualche tempo il modico tumore epatico, qualche turba dispeptica, un senso di abbattimento.

In un lasso di tempo variabile si può poi avere un ritorno delle forze, dell'appetito ed una ripresa del peso, ma questi segni sono subordinati all'evolvere del processo polmonare.

Tale ittero nei tubercolotici è mutevole nella sua fenomenologia clinica, essendo ora lieve e transitorio ed esaurendosi in pochi giorni, ora perdurando da 4 a 7 settimane, a volte essendo altamente febbrile, a volte decorrendo apirettico.

Esso non evolve mai verso la cronicità, ed è facile inquadrarlo tra gli itteri così detti « catarrali », sotto il quale nome si designano epatiti acute lievi benigne a sintomatologia varia.

Tralascio di dilungarmi sulle teorie patogenetiche dell'ittero catarrale, fra le quali due sono le più importanti: quella che ammette una epatosi o epatite primaria da germe o virus sconosciuto che agisce sul fegato per via ematogena [Eppinger (2), Aschoff (3)] e quella colangitica della infiammazione che dalle piccole vie biliari si diffonde in via secondaria alle cellule epatiche, infezione colangitica determinatasi, a seconda dei germi, per via ematogena o enterogena [Umber (4), Naunyn].

Tramontata ormai da un pezzo la classica nozione del tappo di muco occlusivo e della canalicolite catarrale ascendente secondaria a catarro gastro-intestinale, si riconosce a base del così detto ittero catarrale la esistenza di una vera epatite da veleni batterici o catabolici, di uno stato tossinfettivo a carico dell'intima compagine della cellula epatica, di fronte al quale l'infezione dei canalicoli biliari passa in seconda linea, impregiudicato lasciando se l'infezione sia, come per lo più è, ematogena discendente oppure, come eccezionalmente può anche verificarsi, biliare ascendente (Frugoni) (5).

Tuttavia Eppinger ritiene, concordemente con altri AA., che la genesi dell'ittero catarrale semplice non sia univoca; se anche nel grandissimo numero dei casi si tratta di ittero epato-cellulare, in alcuni casi si deve ammettere una forma colangitica ed in casi rarissimi, ancora la presenza del tappo mucoso di Wirchow.

L'epatite può essere sostenuta da spirochete o dal bacillo di Eberth o dal paratifo B, o da altri agenti vari ed ignoti (Frugoni, Cannata e Gardenghi), pur non essendo escluso che talora la sintomatologia dell'epatite semplice possa essere anche causata da processo di angiocolite.

Secondo Rossle ed Eppinger, (da 6 a 10), l'ittero catarrale è dovuto ad una epatite sierosa, espressione della cosidetta infiammazione sierosa; questa sarebbe in rapporto ad uno stato allergico localizzato al fegato ed alle vie biliari (Corelli) (10).

Autori come Von Baumann (12), Kathe, Gutzeit (13), Hoesslin (14) e Schroeder considerano l'ittero semplice come una forma dell'ittero epidemico.

L'epatite epidemica o ittero campale, che si distingue dalle altre leptospirosi sia per la sintomatologia clinica che per la negatività del reperto microbiologico (assenza nel sangue di leptospire trasmissibili alle cavie, assenza di potere agglutinante e di potere fissatore del complemento del siero) ha infatti rapporti molti stretti con l'ittero catarrale, tanto che riesce difficile distinguerli in base ai segni clinici ed ai reperti istologici.

Secondo Kolm (15), Salander, ed altri, le due malattie vanno tenute separate; Buerger ne descrive anzi i seguenti caratteri differenziali: nell'ittero catarrale la febbre non sorpassa i 38°, dura 2-3 giorni, si riscontra all'inizio dell'ittero, il fegato è poco ingrossato, la malattia colpisce sovratutto nel terzo decennio di vita, ecc., nell'insieme essa è lieve; invece nell'epatite epidemica la febbre raggiunge i 39°,5, dura 5-6 giorni e precede l'ittero, il fegato è molto ingrossato, la malattia è rara oltre i 20 anni, è stagionale, ecc., e, nell'insieme, essa è grave.

Ma le differenze non sono essenziali, data anche la estrema variabilità delle due forme: sono state trovate infatti coincidenze nell'inizio, nel decorso e negli esiti delle due malattie, inoltre si è visto (Dietrich) (16) un fatto molto importante, che cioè esse determinano ambedue una immunità non solo abbastanza stabile ma anche crociata (Verney) (17).

Il meccanismo nell'ittero risulta probabilmente analogo a quello di ogni epatite, seppure non di facile spiegazione. Fondamentalmente si oppongono due concetti: secondo l'uno, la cellula epatica alterata deverserebbe la bile — sia stata da essa stessa elaborata o portatale già preformata — anzichè per la normale via, direttamente nei capillari sanguigni, alterazione che va sotto il nome di parapedesi; secondo l'altro, l'ittero sarebbe da riassorbimento, per stasi nei capillari biliari.

Queste le ipotesi sulla patogenesi dell'ittero catarrale; la sua comparsa nella tubercolosi è stata variamente interpretata, ma i temi in discussione si riducono a due:

1) influenza della malattia polmonare sulla comparsa della sindrome itterica;

2) influenza dell'ittero sulla evoluzione ulteriore della malattia polmonare.

Per quanto riguarda la prima questione si è giunti man mano al concetto — che per me va riveduto — che l'epatite, causa di tali itteri, non sia riferibile a natura tubercolare tossica od infettiva, ma che la tubercolosi vi giuochi solo un ruolo di concausa, per gli stati di sofferenze che così spesso induce nel fegato.

La ricchezza di vasi e la intensa circolazione sembrerebbe predisporre il fegato alle localizzazioni tubercolari, ma in realtà ciò non si verifica, sia perchè i bacilli che ad esso giungono con il circolo portale ed arterioso, vengono rapidamente eliminati per la via biliare, data la grande attività escretrice dell'organo (Calmette) (18), sia perchè la bile non facilita lo sviluppo e la virulenza del bacillo tubercolare. Le localizzazioni epatiche vere e proprie del bacillo tubercolare, se considerate in relazione alla funzione del fegato, sono rare; d'altra parte fini ed accurate indagini istologiche e funzionali hanno dimostrato una frequenza di alterazioni del fegato nel corso della tubercolosi, maggiore di quanto non ci riveli la comune semeiotica.

Tali alterazioni sono dovute più che ad azione diretta del bacillo, alla tossiemia tubercolare; esse sono favorite ed aggravate dall'azione, nel fegato del tubercolotico, di disturbi alimentari e digestivi, di fattori circolatori, di turbe endocrine e neurovegetative e dall'azione predisponente di una labilità epatica sia costituzionale (Pende), sia dovuta a medicamenti o a malattie pregresse.

Tralasciando di parlare delle localizzazioni granulomatose specifiche, che esulano da questo argomento, le rimanenti lesioni epatiche in corso di tubercolosi, si possono riassumere in 3 gruppi: fegato da stasi (alterazioni preventive circolatorie); fegato grasso; amiloidosi (fenomeni degenerativi da cause tossiche).

È noto come sia stato molto discusso, ma negato, un rapporto fra tubercolosi e cirrosi del fegato.

A proposito delle epatiti acute transitorie semplici e trascurando perciò le localizzazioni bacillari, miliari o nodulari, del bacillo di Koch nel fegato (cioè la tubercolosi dell'organo), è opportuno conoscere il pensiero di quanti hanno scritto sull'argomento, sia per quanto riguarda l'influenza della tubercolosi sull'ittero, che per quanto riguarda quella dell'ittero sull'ulteriore andamento del processo polmonare.

Lynn e Mackay (19) nel 1934 non avrebbero notato alcuna influenza di una epatite, che finì in atrofia giallo-acuta, su una tubercolosi polmonare; ma l'epatite durò soltanto 14 giorni, dopo i quali l'ammalato morì.

Marin e Del Piero (20), nel 1934, descrissero 6 casi nei quali l'ittero catarrale non avrebbe influenzato in modo sfavorevole il decorso ulteriore della malattia tubercolare. Essi escludono che l'itterizia sia da mettere sul conto di una epatopatia di origine tubercolare, pur considerando causa predisponente gli stati di sofferenza epatica nel corso della tubercolosi del polmone e credono sia giustificato presumere che, senza tale concausa, difficilmente l'ignoto agente dell'ittero catarrale riuscirebbe a scatenare l'acuta epatite itterica.

Successivamente la Cohn (1), nel 1935, avendo osservato nel suo istituto una — diciamo — endemia di ittero catarrale fra i tubercolotici degenti, conferma le osservazioni di Marin e Del Piero, sia per quanto riguarda i soggetti nei quali insorge la sindrome catarrale — tubercolotici avanzati, ma stabilizzati ed in buono stato generale — sia per quanto riguarda la stazionarietà dei reperti polmonari e dello stato generale dei malati che erano guariti dell'epatite. La Cohn afferma di aver notato anzi una ripercussione chiaramente favorevole dell'ittero sulla tubercolosi polmonare ed attribuisce un'azione disintossicante alle sostanze biliari presenti nel sangue e nei tessuti polmonari perifocali, azione la quale contribuisce a mantenere l'equilibrio organico in quei malati che sono minacciati dalla forzata denutrizione.

Minghetti (21) nel 1936 ha osservato una stazionarietà della malattia polmonare dopo l'ittero, che egli spiega con le buone condizioni generali nelle quali si trovavano i pazienti prima che insorgesse la sindrome itterica, la cui breve durata e la cui benignità non hanno permesso alle resistenze organiche di affievolirsi e alla tubercolosi di evolvere.

Lami (22) nel 1936 afferma che una lieve alterazione epatica aumenta l'immunità contro la tubercolosi, stimolando il sistema reticolo-endoteliale,

mentre una estesa diminuzione funzionale rende il decorso estremamente maligno.

Facchini (23) in 3 casi di ittero catarrale insorto in tubercolotici polmonari avanzati e stazionari, con un decorso di 7 settimane, ha notato un peggioramento molto cospicuo delle condizioni generali.

De Paoli (24) non è troppo ottimista circa l'innocuità dell'ittero catarrale della tubercolosi, poichè, dileguata la sindrome, persistono turbe dispeptiche che incidono sull'ulteriore decorso della malattia fondamentale; egli peraltro non ha riscontrato evidenti riaccensioni dei focolai morbosi durante la malattia sopraggiunta. Egli risponde senz'altro negativamente al quesito se l'ittero catarrale in corso di malattia tubercolare debba considerarsi di natura specifica, tossica od infettiva, riportandosi in merito all'opinione di Marin e Del Piero. Afferma che « se così fosse esso dovrebbe presentarsi specialmente frequente in quei casi a decorso molto grave, in cui, sia per la tossiemia elevata che per eventuali cariche bacillari in circolo, le alterazioni epatiche sono già di per se abbastanza evidenti ».

Mastropaolo (25) dice che ogni malattia epatica intercorrente non tubercolare peggiora notevolmente la tubercolosi polmonare; lo stesso affermano Fiessinger e Brodin (26), secondo i quali « l'anergia epatica » da danno del fegato provocherebbe un peggioramento del quadro polmonare.

Anche Durand (27), contrariamente a quanto aveva affermato Coffin, che cioè certi itteri banalissimi possono essere una manifestazione tubercolare, pensa che l'ittero non fa che preparare il terreno, sensibilizzando il soggetto all'attacco del bacillo di Koch.

Trautwein (28), commentando due casi nei quali ha notato un aggravamento notevole della tubercolosi polmonare per effetto di un intercorrente ittero, esclude sicuramente un rapporto fra quest'ultimo e la tubercolosi ed afferma che l'aggravamento è dovuto alla riduzione dell'azione disintossicante del fegato, per lesione del suo sistema reticolo-endoteliale cui spetta il compito più importante nella lotta contro le infezioni.

Venditti (29), riporta 3 casi nei quali, dopo l'itterizia catarrale, la tubercolosi ebbe una diversa evoluzione, poichè in un caso si ebbe miglioramento, in un altro stazionarietà, nel terzo peggioramento. Anch'egli spiega tale diversità di comportamento con l'ammettere che il sistema reticolo-endoteliale epatico sia stato diversamente compromesso nei tre casi.

Ossevazioni personali.

Caso I. — (R. Clinica Medica, Roma). B. M., anni 23, idraulico, celibe.

Anamnesi familiare: due fratelli soffrirono di pleurite.

Anamnesi personale: buona salute fino al gennaio 1941 quando, trovandosi sul fronte greco, il paziente accusò astenia, anoressia, comparsa di tumefazione dura indolente nella regione latero-cervicale sinistra: successivamente ebbe un periodo febbrile non meglio diagnosticato, durato un mese. Nell'aprile 1941, ricoverato al Policlinico di Roma, fu irradiato con raggi ultravioletti e la tumefazione si ridusse; da un mese essa si è riaccentuata, è diventata molle e la cute sovrastante si è arrossata. Non febbre, nè tosse.

Esame obiettivo: nella regione latero-cervicale sinistra palpasi un pacchetto di linfoghiandole tumefatte, poco mobili, aderenti fra loro, dolenti alla palpazione, coperte di cute rossa e calda; al centro del pacco ghiandolare apprezzasi una fluttuazione. Si apprezzano linfoghiandole lievemente tumefatte nelle regioni ascellari bilateralmente. L'esame del torace è negativo. Nulla negli altri organi e sistemi. Nelle urine urobilina

presente. Nel sangue modica linfocitosi. Wassermann negativa. Cutireazione alla tubercolina, positiva. Ricerca del bacillo di Koch nell'essudato delle linfoghiandole, positiva. Dopo l'ingresso in clinica, avvenuto il 6 gennaio 1942, e precisamente l'11 gennaio, si manifestò ittero lieve alla cute ed alle sclere, accompagnato da scarsi disturbi viscerali, e modica febbricola. Nelle urine: urobilina presente ++. Bilirubinemia 0,90 ‰. Coefficiente di Maillard-Clogne nelle urine 6,23. Prova della concentrazione galattosurica, positiva. Un esame radiologico del torace in data 11 gennaio 1942 dimostra, in assenza di ogni sintomatologia clinica, « processo infiltrativo circoscritto che interessa la regione sottoclaveare sinistra ».

L'ittero in una settimana raggiunge il suo acme e poi scompare. Ma il processo polmonare è una fase evolutiva ed una nuova indagine radiologica del torace eseguita il 26 gennaio 1942 dimostra che « il processo infiltrativo sinistro si è esteso notevolmente verso l'apice e verso l'ilo ». Il 7 febbraio un terzo radiogramma mette in evidenza « processo infiltrativo interessante le regioni apicale e sottoclaveare sinistra. A destra, nella sottoclaveare, qualche nodulo ».

Le condizioni generali del paziente si mantengono sempre buone. L'adenite laterocervicale, trattata chirurgicamente, si riduce. La febbricola scompare. Una radiografia in data 17 febbraio 1942 dimostra che l'infiltrazione polmonare ha subito un miglioramento a sinistra. A destra persiste qualche nodulo in sede paramediana.

Il paziente viene dimesso dalla clinica il 19 febbraio 1942 con diagnosi di linfadenite tubercolare; infiltrato sottoclaveare sinistro ed epatite.

Caso II. — (R. Clinica Medica, Roma). S. A., anni 34, casalinga, coniugata con figli.

Anamnesi familiare: negativa.

Anamnesi personale remota: parotite.

Anamnesi personale prossima: sette mesi or sono, in gravidanza, la paziente notò tosse, con espettorato striato di sangue. Una radiografia del torace subito praticata fu negativa. Intanto la paziente accusava astenia. Cinque mesi or sono essa condusse regolarmente a termine la gravidanza, ma tre mesi dopo notò di nuovo la tosse con espettorato striato di sangue. Una nuova indagine del torace fu negativa. La paziente intraprese cure calciche. Da 30 giorni ha notato aumento dell'astenia e anoressia; da 25 giorni è comparso ittero che però all'ingresso in clinica (3 marzo 1942) è già in via di regressione. Urine crocee, feci cretacee, non prurito, lieve dolenzia all'addome, febbre modica intermittente, sudori notturni, dimagramento, astenia notevole, alvo stitico, urinazione buona, tosse con espettorato abbondante striato di sangue.

Esame obbiettivo: torace: fremito vocale tattile normale; zona di leggera ipofonesi alla percussione nella sottoscapolare destra; ivi rantolini a piccole e medie bolle. Base espansibile. Addome: fegato debordante due dita dall'arco costale, liscio, dolente; milza debordante due dita dall'arco, più consistente che di norma. Nelle urine: glucosio 4,20 ‰; urobilina, qualche emazia nel sedimento. Nel sangue modica linfocitosi. Reazione alla tubercolina, negativa. Takata, negativa. I. Van den Bergh, positiva ritardata. Glicemia 1 ‰. Colesterinemia 1,74 ‰. Ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato, positiva. Velocità di sedimentazione delle emazie: dopo un'ora mm. 15, dopo 2 ore mm.57, indice di Katz 26.

Esame radiografico del torace (3 marzo 1942): « nodulo calcifico all'apice destro; calcificazione medio-toracica destra e paratracheale destra; calcificazione alla base destra, all'ilo sinistro e nella regione parailare. Alla base destra opacità non omogenea con i caratteri di infiltrazione; nella parailare destra cavità con un piccolo livello idroaereo. Seni complementari liberi ». Le condizioni polmonari peggiorano man mano, così come le condizioni generali; la temperatura è normale con qualche punta febbrile. Una nuova radiografia (17 marzo 1942) mette in evidenza, che « il processo infiltrativo alla base destra si è esteso, con noduli confluenti a carattere di processo bronco-polmonare. L'immagine cavitaria è modificata. L'interlobo destro è ispessito ».

La paziente è stata subito trattata con pneumotorace terapeutico ed il 18 marzo 1942 è stata avviata in idoneo luogo di cura.

Caso III. — (Dispensario Antitubercolare, L'Aquila). M. M., anni 28, impiegata, nubile.

Anamnesi familiare: negativa.

Anamnesi personale remota: negativa.

Anamnesi personale prossima: sempre bene fino a 6 mesi or sono, quando cominciò ad avvertire astenia, pallore, malessere febbricola vespertina. Praticò cure ricostituenti con scarso giovamento. Visitata al Dispensario Antitubercolare di zona 40 giorni or sono, l'indagine radiologica del torace fu negativa. Un mese fa è insorta tosse che man mano si è fatta più insistente, con escreato che in questi ultimi giorni è apparso striato di sangue. Da 10 giorni lieve rialzo febbrile, comparsa di dolori addominali, con nausea ed inappetenza e di ittero della cute e delle sclere, con lieve prurito; urine scure, feci lievemente scolorate; l'alvo è diventato stitico. La paziente dice di essere piuttosto dimagrita negli ultimi 15 giorni.

Esame obiettivo: torace: a destra lieve ipofonesi nella regione sottoclaveare. Fremito vocale tattile immodificato. Nulla di notevole all'ascoltazione. Base espansibile. A sinistra nulla di notevole. Addome: fegato deborda un dito dall'arco, dolente, liscio, molle. Milza appena palpabile.

Esame radiologico del torace: « immagine rotondeggiante sfumata di media opacità, uniforme, del diametro di circa 3 centimetri nella metà esterna della regione sottoclaveare destra ».

Esame del sangue: leucociti 9000, linfociti 37 %. Bacillo di Koch presente nell'espettorato. J. Van den Bergh, positiva ritardata. Takata, negativa. Nelle urine urobilina e pigmenti biliari. Stercobilina presente. Velocità di sedimentazione delle emazie: dopo un'ora mm. 30, dopo due ore mm. 59. Indice di Katz 30. Colesterinemia 1,22 ‰.

Conservandosi buono lo stato generale della malata, la manifestazione itterica risolve in circa 21 giorni. Le indagini radiologiche del torace, eseguite ogni 10 giorni, hanno dimostrato un quadro radiologico polmonare immutato per circa due mesi. L'ultimo esame dimostra che « l'opacità riscontrata nella regione sottoclaveare destra non è più omogenea, ma mostra segni di riassorbimento ».

Caso IV. — (Dispensario Antitubercolare, L'Aquila). N. F., anni 33, impiegato, ammogliato.

Anamnesi familiare: negativa.

Anamnesi personale: pleurite sinistra a 17 anni. A 29 anni il paziente che accusava astenia, anoressia, dolori alle spalle, febbricola, viene curato per « tubercolosi apicale sinistra ». Poi è stato sempre bene fino a 15 giorni fa, quando egli ha notato di nuovo astenia ed anoressia sempre crescenti, febbricola vespertina, sudori notturni, qualche brivido, dolori alla spalla sinistra, tosse prevalentemente secca.

Esame obiettivo: torace: lieve retrazione e diminuita espansibilità dell'emitorace sinistro; apice sinistro ristretto ed abbassato, con fremito vocale aumentato ed ipofonesi; base sinistra rialzata di un dito, inespansibile; respiro aspro e fievole nelle regioni superiori dell'emitorace sinistro.

Esame radiologico: « lieve retrazione dell'emitorace sinistro, presenza di ombre nodulari ben definite nell'apice e nel sottapice sinistro. Cupola diaframmatica sinistra rialzata, poco mobile. Seno costodiaframmatico obliterato ». Esame dell'escreato, negativo per il bacillo di Koch. Il paziente inizia una terapia adeguata, ma dopo circa 7 giorni accusa brividi, febbre alta, disturbi dispeptici, vomiti, dolori addominali. Al quarto giorno appare ittero della cute e delle sclere, che nei giorni successivi si fa più intenso, con urine pigmentate, feci scolorate, bradicardia. La tosse si fa più insistente e l'espettorato aumenta.

Esame obiettivo: il paziente presenta dolore vivo alla pressione in sede epigastrica e lungo il margine anteriore del fegato, che si palpa appena.

Esame urine: urobilina ++, pigmenti biliari +++. Cutireazione alla tubercolina, positiva. Velocità di sedimentazione delle emazie: dopo un'ora mm. 20, dopo due ore mm. 46. Indice di Katz 31. Colesterinemia 1,68 ‰. J. Van den Berg diretta, positiva, ritardata. Stercobilina presente. La fase itterica acuta dura circa 20 giorni; al decimo giorno l'esame obiettivo del torace mostra l'estendersi dell'ipofonesi alla metà superiore del campo polmonare sinistro, con comparsa di abbondanti rantoli umidi sottocrepitanti nella sottoclavicolare. La radiogrfia del torace mette in evidenza: « piccole aree iperluminose nella regione apico-sottapicale sinistra ».

La ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato è positiva. Al trentesimo giorno di malattia, aumentando il decadimento dello stato generale, mentre l'ittero era in decrescenza,

e persistendo la sintomatologia subbiettiva polmonare, fu eseguita una terza radiografia del torace che dimostrò « una immagine di tipo cavitazio nella regione sottoclavicolare sinistra ».

Il paziente fu avviato in un luogo di cura.

Caso V. — (Dispensario Provinciale Antitubercolare dell'Aquila). Z. G., anni 24, studente, celibe.

Anamnesi familiare: madre ed una sorella morte per tubercolosi polmonare, una sorella morta per tubercolosi miliare acuta generalizzata.

Anamnesi personale remota: sempre in ottime condizioni di salute, tanto che il paz. si dedicava attivamente agli sports.

Anamnesi personale prossima: dal mese di marzo 1942 dimagrimento notevole; il 14 giugno 1942 il paziente, che avvertiva senso di caldo, controllò la sua temperatura col termometro, che segnò 38° C. Tale febbre, mantenutasi sui massimi di 38°, andò gradatamente remittendo in 5 giorni fino alla normalità ed il Z. G., che si sentiva abbastanza bene, tornò alla sua solita vita. Il 1° luglio, avvertendo senso di calore e disturbi dispeptici, si accorse di nuovo di avere la febbre a 38°,5; la febbre perdurò nei giorni successivi, tanto che il 3 luglio il paziente si decise a consultare un medico, che gli riscontrò « deperimento organico notevole e dispepsia ». I disturbi dispeptici, nonostante le cure, si andarono aggravando, le urine si fecero sempre più scure, le feci più chiare, le sclere giallastre; finchè, il 10 luglio, il curante riscontrò chiari i segni clinici di una itterizia. Il giorno 11 luglio un consulente confermò la diagnosi di itterizia catarrale, ma, riscontrando contemporaneamente segni obiettivi a carico del polmone sinistro e sospettando una tubercolosi, chiese un esame radiologico del torace. Tale esame, dilazionato per le gravi condizioni generali del paziente e per la febbre alta, che non gli permettevano di lasciare il letto, fu eseguito solo il 26 agosto, dopo che il malato emise con la tosse sputi sanguigni.

L'esame obiettivo allora ha messo in evidenza dolenzia spiccata del cucullare di sinistra alla palpazione, aumento del fremito vocale tattile nelle regioni corrispondenti alla metà superiore dell'emitorace sinistro, con notevole ipofonesi, respiro fievole ed aspro e rantoli umidi crepitanti alla sottoclaveare sinistra.

La radiografia ha dimostrato una « infiltrazione di tipo essudativo di tutto il lobo superiore sinistro, a focolai confluenti ». Esame dell'espettorato positivo per il bacillo di Koch. Intradermoreazione all'anatubercolina diagnostica di Petragnani: positiva intensa. Velocità di sedimentazione: dopo la 1ª ora mm. 28; dopo la 2ª ora mm. 46. Indice di Katz: 25. Esame urine: albumina assente, pigmenti biliari, ed urobilina presenti ++.

Mentre l'ittero regrediva fino a scomparire, il paziente fu trattato con pneumotorace terapeutico, ed è tuttora in cura.

Le sue condizioni generali sono molto migliorate.

*
**

I 5 casi da me riferiti presentano in comune:

a) un'affezione tubercolare in atto acuta o in fase di riacutizzazione, rapidamente evolutiva;

b) una sindrome itterica messasi in evidenza appena qualche giorno dopo la comparsa della sintomatologia polmonare.

Nel 1° caso l'ittero è insorto l'11 gennaio 1942, giorno in cui una radiografia ha evidenziato la preesistenza di un processo infiltrativo nella regione sottoclaveare sinistra, processo che il decorso sotto i nostri occhi ha dimostrato essere, durante la sindrome itterica, in fase di rapida evoluzione.

Nel 2° caso, nel quale due mesi prima una indagine del torace è stata negativa, pure in presenza di segni clinici di affezione polmonare, viene dimostrata, 25 giorni dopo un'itterizia, una infiltrazione del campo polmonare inferiore destro a tipo bronco-polmonare ed una caverna parailare.

Nel 3° caso appare una sintomatologia subiettiva polmonare 20 giorni

prima della comparsa di un ittero; un esame radiologico praticato 10 giorni dopo la manifestazione itterica dimostra un infiltrato precoce nella regione sottoclavicolare destra.

Nel 4° caso notansi, in un tubercolotico, il riacutizzarsi e l'aggravarsi delle manifestazioni polmonari pochi giorni prima della comparsa di una itterizia

Nel 5° caso la sintomatologia di una lobite tbc. si è svolta parallela a quella di un ittero.

Questa concomitanza della comparsa di un ittero all'iniziarsi di un processo acuto tubercolare o al riacutizzarsi di un vecchio processo, è molto suggestiva e fa pensare se non sia il caso di ritornare sulla questione della genesi delle itterizie acute in corso di tubercolosi.

Infatti per spiegare la sintomatologia clinica dei malati in discussione si possono affacciare le seguenti ipotesi:

1) *Una contemporaneità di due malattie del tutto indipendenti fra di loro.* — Questa è la spiegazione che la maggior parte degli AA. dà come la più logica, affermando che l'epatite, causa dell'ittero, non sia riferibile a natura tubercolare tossica ed infettiva, ma sia dovuta ad uno dei tanti germi o condizioni morbose che possono essere causa di ittero catarrale e che la tubercolosi vi partecipi come concausa per il danno che spesso essa induce nel fegato.

Questa ipotesi, essendo la più facile e la più semplice ad essere posta, non trova difficoltà ad essere ammessa quando la sindrome itterica si stabilisce, come nei casi descritti dai vari autori, in tubercolotici di vecchia data, stabilizzati, con sofferenze croniche del fegato.

Tali sofferenze possono essere dovute o alla stessa tubercolosi o ad altre cause, fra le quali è da ammettere anche una labilità epatica costituzionale. La Cohn afferma che una causa di danno tossico epatico che predispone all'ittero può essere il carico alimentare più ricco, cui d'improvviso vengono sottoposti i tubercolotici nei sanatorii.

In alcuni casi da me riportati invece si può anche trascurare il fatto, di ralativa importanza, che la data molto recente delle manifestazioni tubercolari esclude una sofferenza cronica del fegato dovuta alla tubercolosi o all'iperalimentazione. Ma non è possibile non attribuire il giusto valore all'osservazione clinica, la quale dimostra la comparsa di una sindrome itterica durante la fase di manifestazione di un processo acuto tubercolare o di riaccensione di vecchi focolai. Questo speciale andamento cronologico deve, secondo me, far distinguere le itterizie benigne insorgenti in tubercolotici polmonari di vecchia data ma stabilizzati, dalle itterizie che accompagnano gli stadii acuti o riacutizzati, a rapida evoluzione, della tubercolosi. La distinzione va affermata sopratutto dal punto di vista eziologico.

2) *Ittero emolitico tubercolare* (Omodei-Zorini). — Ipotesi da escludere in base ai criterii clinici e di laboratorio.

3) *Epatite tubercolare*. — La benignità del decorso dell'ittero fa senz'altro scartare l'ipotesi di una localizzazione del bacillo di Koch nella cellula epatica e nei canalicoli biliari. Non pare nemmeno probabile pensare ad una eliminazione massiva per le vie biliari di bacilli di Koch giunti al fegato in via ematogena per intensa bacillemia, quantunque, a detta di De

Paoli, lo studio del fegato dei tubercolotici possa essere uno degli elementi che confermano l'esistenza della bacillemia.

Egli dice infatti che la grande frequenza delle lesioni a tipo miliarico del fegato, istologicamente apprezzabili, riscontrata concordemente da ricerche anatomo-patologiche e funzionali e la positività della prova biologica, ottenuta frequentemente con inoculazione di pezzi di fegato di tubercolotici, anche in assenza di lesioni tubercolari del tubo gastro-enterico (V. Ascoli) depongono per un frequente stato di setticemia tubercolare. Non è esclusa però la possibile transitorietà di tale setticemia, appunto perchè il fegato, che è una delle più cospicue barriere difensive dell'organismo, con la sua ricca stazione reticolo-endoteliale, tende a bloccare quanto di estraneo trovasi nel sangue circolante, fra cui gli eventuali bacilli tubercolari e poi, via via li elimina; oppure questi restano nella sua compagine, ove possono determinare varie alterazioni.

4) *Epatite acuta tossica.* — A questo concetto alcuni dei citati AA. oppongono che manifestazioni tossiche tubercolari del fegato si hanno a preferenza nelle forme croniche anzichè nelle acute; aggiungono che, ammettendolo l'epatite si dovrebbe « presentare con speciale frequenza nei malati a decorso molto grave, in cui, sia per la tossiemia elevata, che per eventuali cariche bacillari in circolo, le alterazioni epatiche sono già di per sè abbastanza evidenti ». (De Paoli).

Per quanto riguarda la frequenza, si può obiettare che molti casi passano inosservati solo perchè ancora non si attribuisce loro la debita importanza; perciò questo punto della questione va riveduto.

Io posso affermare di avere studiato tre dei casi cui riportati nei primi sette mesi del 1942.

Inoltre, i malati come quelli qui descritti, nei quali il processo tubercolare è in fase di rapida evoluzione, sono proprio quelli che hanno una tossiemia elevata e forse anche una bacillemia, anche senza avere alterazioni epatiche evidenti e senza presentare una sintomatologia speciale.

La tossiemia acuta dei tubercolotici polmonari a rapido andamento non offre infatti in genere caratteristiche particolari, potendo confondersi con sindromi di malattie non tubercolari. Essa accompagna precipuamente le forme a prevalenti caratteristiche essudativo-distruttive (Monaldi) (3).

Recentemente Bürge e Kurdoglu (31) hanno trovato la prova del galattosio positiva nel 100 % dei casi di tubercolosi acuta progressiva. La positività di tale prova nella tubercolosi cronica varia invece, secondo i detti AA. dal 25 % (nei bacillo negativi) al 95 % (nella tisi cronica).

Essi ammettono nelle forme acute una epatite vera e propria, probabilmente di origine tossica. Tale epatite può essere ammessa anche se non compare l'ittero, il quale si deve considerare « uno dei sintomi dell'epatite non sempre assolutamente necessaria » (Corelli) (11).

Lepehne (32) ha cercato di spiegare l'ittero catarrale nei tubercolotici alla stessa guisa di quello da salvarsan: la tubercolosi agirebbe — così come il medicamento — in via tossica, ma soltanto come fattore predisponente all'azione di un ulteriore agente ignoto, causa efficiente dell'ittero.

Tale ipotesi sembra insoddisfacente, poichè ci riporta di nuovo al concetto di una eziologia tossinfettiva — ad agente ignoto — della epatite catarrale. La natura infettiva o tossinfettiva, però, finora solo supposta, pur

avendo varii dati a suo favore, è lontana dall'essere dimostrata e non può valere per tutti e neppure forse per gran parte dei casi (Corelli) (11).

Inoltre, dovendo ammettere, nel seguire l'ipotesi di Lepehne, un virus ignoto come causa efficiente dell'ittero, si potrebbe anche accettare quello tubercolare, per gli itteri insorgenti in tubercolotici. Però nella tubercolosi polmonare non è stato dimostrato un ittero a fattore infettivo diretto, come quelli che insorgono nelle gravi polmoniti, nelle sepsi, nella scarlattina, ecc.

Trautwein (28) nei tubercolotici da lui studiati, nega l'ittero tossico infettivo per la mancanza di leucocitosi, di notevoli aumenti termici e per la presenza di splenomegalia. Questi suoi elementi di giudizio non sono, per la verità, inoppugnabili, poichè non si può porre con tanta facilità un paragone fra quanto avviene nelle malattie infettive acute e quanto si verifica in quadri acuti o riacutizzati di tubercolosi polmonare, nei quali il meccanismo patogenetico di una itterizia deve essere diverso.

D'altronde la presenza del tumore di milza non è costante negli itteri dei tubercolotici, mentre si possono avere iperpiressia e leucocitosi.

Ciò nonostante, sembra da escludere una itterizia tossinfettiva tubercolare che abbia lo stesso significato delle itterizie insorgenti nelle malattie acute e sembra più logico attribuire il maggior valore ad un fattore puramente tossico.

Quest'ultimo concetto è sostenuto dai risultati delle prove funzionali che, concordi, hanno dimostrato l'esistenza di una epatite tossica nei tubercolotici, in una percentuale che nelle forme acute potrebbe giungere — secondo taluni — fino al 100 %.

5) *Epatite allergica.* — Come è già stato rammentato avanti. Rössle ed Eppinger (da 6 a 10) considerano l'ittero catarrale come espressione della « infiammazione sierosa » interstiziale acuta, od edema del fegato. Questo concetto della infiammazione sierosa, sostenuto con numerosi dati clinici, sperimentali ed anatomopatologici, è condiviso anche in Italia da molti ed ha per fondamento un aumento della permeabilità capillare causata dalla infiammazione, in seguito alla quale gli spazi che esistono fra parete capillare e cellule (spazi di Disse, esistenti in tutti gli organi parenchimatosi) si riempiono abnormemente di essudato sieroso ricco di albumina misto a qualche elemento cellulare.

Perciò, secondo Morpurgo (33), la dottrina della infiammazione sierosa preconizza l'avvento di una nuova dottrina patologica generale, denominata la « patologia della permeabilità », destinata a colmare il solco che separa la patologia umorale dalla cellulare.

Infatti, nel fegato, al rigonfiamento ed alla mobilizzazione delle cellule di Kupfer, alla degenerazione e perfino alla distruzione della parete dei capillari, segue la fuoruscita di liquido siero albuminoso negli spazi di Disse; questi si distendono molto, così come si allargano i linfatici periportali, causando la dispersione degli elementi parenchimatosi, con successiva degenerazione e necrosi.

Dall'edema del tessuto cellulare periportale, che dissocia, disorganizza e compromette nella loro funzionalità le cellule epatiche, vengono compresse anche le vie biliari precapillari ed i canalicoli biliari, dai quali la bile

passa negli spazi di Disse, negli spazi linfatici periportali e nei capillari sanguigni, fino ad un grado nel quale può aversi l'ittero.

L'infiammazione sierosa sarebbe in rapporto — come sostiene Corelli — ad una stato allergico localizzato al fegato ed alle vie biliari.

Eppinger e collaboratori hanno ottenuto quadri simili di epatite sierosa con l'istamina e l'allilamina.

Diversi autori hanno ammesso che un'epatite sierosa di natura allergica si verifichi nella tubercolosi polmonare. Così Berger, Riml, ed Hausbrandt (34) che descrivono anche essi un caso in cui l'ittero insorgeva contemporaneamente ad una tubercolosi polmonare finita in guarigione. Essi ritengono l'epatite sierosa dovuta a reazioni allergico-angioneurotiche del tessuto connettivo e vascolare del fegato.

Lesioni del fegato in tubercolotici (necrosi epatiche focali, necrosi centrale dei lobuli epatici) sono state interpretate di natura allergica anche da anatomopatologici come Roulet (35) e Watjén (36).

Corelli (10) della nostra Clinica, in base a scrupolosa osservazione di una lunga serie di pazienti, ha emesso l'ipotesi — sostenuta da numerosi e validi argomenti — che una parte dei casi della sindrome morbosa che va sotto il nome di ittero catarrale possa avere una patogenesi o una componente allergica e possa quindi attribuirsi ad una epatite od epatocolangite allergica.

Il quadro locale di tale epatite sarebbe dato infatti dall'aumento di permeabilità capillare con essudazione sierosa e dallo spasmo della muscolatura liscia, caratteristici della infiammazione allergica.

Per gli itteri che insorgono nelle malattie infettive acute, Corelli pensa che, oltre al ben noto fattore infettivo determinante, si potrà tenere conto, in qualche caso, della componente allergica.

Per gli itteri della tubercolosi, egli si domanda se si tratti di itterizie insorgenti nei tubercolotici o non piuttosto di manifestazioni iperergiche epatiche da tubercolosi.

Nello studio degli itteri insorgenti durante le tubercolosi acute è bene tener conto della fase di decorso in cui si trova in quel momento la malattia tubercolare, se cioè domini uno stato di iperergia o di ipersensibilità.

Considerando il caso n. 2, per esempio, è bene ricordare che Redeker (37) attribuisce una speciale importanza alla reazione allergica sotto la quale decorre l'infiltrato precoce, la quale è per lui l'allergia tipo II del periodo secondario di Ranke. — Tale periodo o secondo stadio, per quanto riguarda l'evoluzione della malattia tubercolare, le reazioni immunitarie, le reazioni istologiche, il modo di diffusione del processo e le modalità di guarigione, presenta le seguenti caratteristiche: generalizzazione della infezione, iperergia ed ipersensibilità, infiammazione essudativa perifocale, metastasi ematogene, guarigione per restituzione *ad integrum*, per colliquazione ed espulsione.

Anche nelle fasi di riaccensione evolutiva dei focolai terziarii con caratteristiche essudativo-colliquative si può avere una allergia di tipo secondario. Anzi, il ritorno di una allergia tipo III di Ranke ad una allergia tipo II è ammessa e costituisce una delle obiezioni più serie alla dottrina del Ranke.

Simon e Redeker (37) ammettono una allergia del tipo II nello stadio terziario ed insistono molto sul fatto che in ogni formazione di focolaio, in ogni esacerbarsi di esso, qualunque sia lo stadio in cui si trova l'infezione tubercolare, l'infiammazione perifocale non manca mai.

Il Nicol (38) sostiene che un organismo giunto al terzo stadio possa ricadere nella sintomatologia del secondo stadio e che fenomeni di allergia secondaría in malati del terzo stadio non solo si presentano in buona parte degli infermi, ma in uno stesso ammalato il fenomeno può ripetersi più volte. Egli aggiunge ancora che non è concepibile il passaggio da una fase terziaria (ad esempio del tisico cronico che muore di tubercolosi) all'allergia negativa senza l'interporsi di uno stato di allergia secondaria.

Tendeloo (39) ed Huebschmann (40) hanno trovato al tavolo anatomico la forte infiammazione perifocale dell'allergia tipo II anche intorno ai focolai progredienti della tisi del III stadio e Blumenberg (41) osserva che anche nella tisi terziaria si osservano fatti metastatici.

I concetti su esposti sono accettati da tanti illustri autori, che è inutile citarli tutti: qui basta aver accennato al fatto che negli stadii acuti o riacutizzati della tubercolosi è frequente riscontrare una ipersensibilità od iperergia.

Nei malati qui descritti ho riscontrato un fatto che merita di essere menzionato — È noto (De Paoli) che nei soggetti con affezioni epatiche si verifica in genere una tendenza all'anergia tubercolinica o all'ipoergia o alla comparsa ritardata delle reazioni cutanee tubercoliniche.

Anche nei tubercolotici polmonari con note di tossiemia e con funzionalità epatica rivelatasi deficente, le reazioni tubercoliniche, per quanto positive, si dimostrano assai meno intense ed a comparsa ritardata che non nelle forme a scarsa tossiemia ed a funzionalità epatica poco o nulla alterata (De Paoli) (24).

Nei casi da me illustrati — tranne il 2° — le reazioni cutanee, nonostante la presenza dell'ittero, sono risultate positive ed a comparsa rapida. — Per quanto, secondo il concetto recentemente ribadito da Daddi (42), le reazioni tubercoliniche non siano tutta l'allergia, tuttavia si può ammettere nei nostri malati la presenza di uno stadio di iperergia al quale può riferirsi la comparsa della sindrome itterica, che potrebbe essere considerata una manifestazione allergica tubercolare.

Trautwein (28) nella discussione dei suoi due casi, esclude un rapporto allergico dell'ittero con la tubercolosi polmonare, perchè l'ittero avrebbe preceduto — al massimo di un mese — la documentazione radiografica della poussèe evolutiva della tubercolosi polmonare.

L'argomento che egli adduce non può essere valido, poichè è noto come l'apparire del quadro radiologico di lesioni specifiche spesso avvenga con molto ritardo sulle manifestazioni cliniche.

In alcuni dei casi da me illustrati c'è stata una contemporaneità molto più evidente delle due sindromi epatica e polmonare (casi 3 e 5).

*
* *

Lo studio clinico dei pazienti non è stato, in questo lavoro, convalidato da indagini funzionali od istologiche in appoggio al concetto di una epatite tubercolare tossica od allergica.

I consensi o le obiezioni alle idee altrui sono stati posti principalmente in base al rilievo dei dati della clinica, la quale ci palesa fatti che, se non si possono spiegare, non bisogna però negare. Onde, in attesa che venga chiarita la natura delle epatiti descritte, non si può che mettere in evidenza quanto lo studio del malato ci dimostra, ponendo in guardia chi si interessa dell'argomento dalla possibilità di errare nel negare recisamente una patogenesi tubercolare, sia pure tossico-allergica, di tali itterizie, almeno di quelle riscontrate negli stadii rapidamente evolutivi della tubercolosi.

Questo, per quanto riguarda l'influenza della tubercolosi sull'ittero.

Circa l'influenza dell'ittero sulla tubercolosi, essa è da ritenersi sempre dannosa, sia per i disturbi dell'apparato digerente, sia perchè al fegato sono affidate importanti funzioni di difesa organica che certamente si compiono meglio quando la ghiandola epatica è integra.

Tali funzioni difensive sono svolte principalmente dal sistema reticolo-endoteliale, (del quale la ghiandola epatica è così ricca) sia in via umorale, sia principalmente, in via istogena.

È noto che fenomeni allergici (con i quali in pratica si identificano i fenomeni di difesa organica) ed attività reticolo-endoteliale sono in stretta relazione.

La ricerca sperimentale ha attribuito principalmente al S.R.E. la produzione di emolisine, agglutinine, anticorpi e sostanze immunizzanti; ai suoi elementi è stata riconosciuta l'attività granulopessica e fagocitaria. Clinicamente inoltre si è visto che negli stati di massima allergia tubercolinica si ha modificazione della formula leucocitaria, caratterizzata da mononucleosi con eosinofilia (Pende) analoga a quanto si ha negli stati anafilattici, espressione anche questa di attività del S.R.E.

D'altra parte si ha la cosidetta anergia epatica di Fiessinger e Brodin (26) nelle gravi lesioni del S.R.E. epatico; Pezzangora (43) ha infatti trovato una diminuzione di anticorpi nel siero nella insufficienza epatica sperimentale.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Sono stati seguiti cinque casi di ittero catarrale insorto conterporaneamente allo stabilirsi di processi tubercolari polmonari acuti evolutivi o al rapido riesacerbarsi di focolai stabilizzati.

Tali casi si presentano ad alcune considerazioni e cioè:

1) un ittero catarrale può insorgere sia, come finora è stato sostenuto, nei tubercolotici di vecchia data stabilizzati, che in soggetti con manifistazioni acute o in fase di riattivazione;

2) esso potrebbe assumere un diverso valore eziologico nei due casi; nel primo si potrebbe anche considerarlo come un episodio intercorrente nel decorso di una tubercolosi; nel secondo caso è da prospettare la possibilità, già da taluni ammessa, della natura tubercolare tossico-allergica della sindrome itterica, la quale, in generale, non agisce favorevolmente sull'ulteriore decorso della malattia tubercolare.

BIBLIOGRAFIA

(1) Cohn R. Riforma Medica, 51, 593, 1935.
(2) Eppinger H. - Med. Klin., 28, 1379, 1932.
(3) Aschoff L. - Vehrandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., 44, 261, 1932.

(4) UMBER F. - Ibid., 44, 289, 1932.
(5) FRUGONI C. - *Lezioni di clinica Medica*. Editore L. Pozzi, Roma, pag. 156, 1934.
(6) RÖSSLE R. - Hdb. d. sper. pat. Anat. u. Histol., 1, 248, 2930.
(7) ID. - Klin. Wschr., 14, 770, 1935.
(8) FAHR TH. - Deutsch. med. Wschr., 62, 1945, 1936.
(9) EPPINGER H., FALTITSCHEK J., KAUNITZ H., POPPER H. - Klin. Wsch., 13, 1104, 1934.
(10) EPPINGER H., KAUNITZ H., POPPER H. - *Die sierose Entzundung*. T. Springer, Vienna, 1935.
(11) CORELLI F. - Policlinico (Sez. Prat.), 45, 3, 1938.
(12) BAUMANN V. F. - Erg. inn. Med., 58, 201, 1940.
(13) GUTZEIT K. - Münch. med. Woch., 89, 185, 1942.
(14) HOESSLIN V. - Deutsche med. Woch., 67, 1060, 1941.
(15) KOLM K. - Deutsche Militarärzt, citato da L. VERNEY.
(16) DIETRICH S. - Deutsche med. Woch., 68, 5, 1942.
(17) VERNEY L. - Annali d'Igiene, 52, 76, 1942.
(18) CALMETTE V. - *L'infection bacillaire chez l'homme et chez les animaux*. Ed. Masson, Paris, 1928, pag. 509.
(19) LYNN A., MACKAY I. S. B. - Lancet, 232, 130, 1934.
(20) MARIN P., DEL PIERO O. - Minerva Medica, 25, 16, 1934.
(21) MINGHETTI S. - La fiaccola, 11, 110, 1936.
(22) LAMI G. - Riforma medica, 52, 1697, 1936.
(23) FACCHINI. Cit. da DE PAOLI.
(24) DE PAOLI P. - *Il fegato nelle malattie tubercolari*. Ed. dalla Fed. Naz. It., fasc. Lotta contro la tubercolosi. Roma, 1936, pag. 201.
(25) MASTROPAOLO. - Giorn. Tisiol., cit. da TRAUTWEIN H.
(26) FIESSINGER N. e BRODIN P. - Ann. de Méd., 11, 474, 1922.
(27) DURAND M. P. - Presse Médicale, 1, 781, 1938.
(28) TRAUTWEIN H. - Beilt. z. Klin. Tbk., 93, 594, 1939.
(29) VENDITTI G. - Lotta contro la tubercolosi, 12, 659, 1941.
(30) MONALDI V. - *Fisiopatologia della tubercolosi polmonare*. S. E. Editrice « Studium Urbis », Roma, 1941, pag. 391.
(31) BÜRGE F. S. e KURDOGLU V. B. - Wien. med. Wschr., 92, 179, 1942.
(32) LEPEHNE. - Neue dtsch. Klin., cit. da MARIN e DEL PIERO.
(33) MORPURGO B. - Minerva Medica, 27, 321, 1936.
(34) BERGER, RIML u. HAUSBRANDT. - Z. klin. Med., 129, 637, 1936.
(35) ROULET F. - Acta Davos, 1936, citato da TRAUTWEIN H., Ann. d'Anat. path., 8, 359, 1931.
(36) WATJÉN H. - Zbl. Path., 68, 148, 1937.
(37) REDEKER e SIMON. - *Pratische Lehrbuch der Kindertuberkulose*, Leipzig, Verlag von Curte Kabitszch, 1930.
(38) NICOL K. - Beit z. Kl. Tbk., 68, 1, 1928.
(39) TENDELOO. - Citato da MANCINI S. - *La tubercolosi dei polmoni e della pleura*. Livorno, S. A. Officine Grafiche, 1931. pag. 126.
(40) HEUBSCHMANN P. - Ref. dtsch. Pathol. Ges., 24, 203, 1929.
(41) BLUMENBERG W. - Beit z. Kl. Tbk., 71, 114, 1929.
(42) DADDI G. - *Il bacillo di Koch*. Ed. Cappelli, Bologna, 1938, cit. da MONALDI.
(43) PEZZANGORA F. - Comptes-rendues Soc. Biol. Paris, 120, 977, 1935.

Autorizzazione del Min. Cultura Popolare N. 1179.

Roma, 1944 - Stab. Tip. Soc. Editrice It. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.